

SÉRIE A, N° 1332

N° D'ORDRE ;

2201

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean DÉCOMBE

Ingénieur Chimiste I. G. P.
Assistant à la Faculté des Sciences.

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉTHERS ACIDYLACÉ-
TIQUES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 27 mai 1932 devant la Commission d'examen

MM. E. BLAISE	<i>Président.</i>
MAUGUIN	} <i>Examineurs.</i>
M ^{me} RAMART-LUCAS	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1932



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A, N° 1332

N° D'ORDRE :

2201

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean DÉCOMBE

Ingénieur Chimiste I. G. P.
Assistant à la Faculté des Sciences.

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉTHERS ACIDYLACÉ-
TIQUES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le mai 1932 devant la Commission d'examen

MM. E. BLAISE *Président.*
MAUGUIN..... } *Examineurs.*
M^{me} RAMART-LUCAS..... }

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1932

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen..... G. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Doyen honoraire,... M. MOLLIARD.

Profess. honoraires. { H. LE CHATELIER. E. HEROUARD.
H. LEBESGUE. EMILE PICARD.
A. FERNBACH. RÉMY PERRIER.
A. LEDUC.

E. GOURSAT..... Analyse supérieure et algèbre supér.
G. JULIA..... Calcul différentiel et calcul intégral.
N..... Mécanique physique et expérimentale.
P. JANET..... Electrotechnique générale.
F. WALLERANT... Minéralogie.
P. PAINLEVÉ..... Mécanique anal. et mécanique céleste.
M. CAULLERY..... Zoologie (Evolution des êtres organisés)
EMILE BOREL..... Calcul des probabilités et phys. mathém.
H. ABRAHAM..... Physique.
M. MOLLIARD..... Physiologie végétale.
E. CARTAN..... Géométrie supérieure.
GABRIEL BERTRAND Chimie biologique.
JEAN PERRIN..... Chimie physique.
L. LAPICQUE..... Physiologie générale.
M^{me} P. CURIE..... Physique générale et radioactivité.
G. URBAIN..... Chimie générale.
L. MARCHIS..... Aviation.
E. VESSIOT..... Théorie des fonctions et théorie des transformations.
A. COTTON..... Physique générale.
J. DRACH..... Application de l'analyse à la géométrie.
CHARLES FABRY... Physique.
R. LESPIEAU..... Théories chimiques.
P. PORTIER..... Physiologie comparée.
CHARLES PEREZ... Zoologie.
E. BLAISE..... Chimie organique.
P.-A. DANGEARD... Botanique.
LÉON BERTRAND... Géolog. structurale et géolog. appliquée.
E. RABAUD..... Biologie expérimentale.
PAUL MONTEL..... Mécanique rationnelle.
Y. AUGER..... Chimie appliquée.
P. WINTREBERT... Anatomie et histologie comparées
O. DUBOSQ..... Biologie maritime.
EUGÈNE BLOCH... Physique théorique et phys. céleste.
A. MAILHE..... Etude des combustibles.
L. LUTAUD..... Géogr. physique et géol. dynamique.
HENRI VILLAT... Mécanique des fluides et applications.
CH. JACOB..... Géologie.
P. PASCAL..... Chimie minérale.
LÉON BRILLOUIN... Théories physiques.
E. ESCLANGON... Astronomie.
H. BENARD..... Mécanique expérimentale des fluides.
C. MAUGUIN..... Minéralogie.
L. BLARINGHEM... Botanique.
A. GUILLIERMOND. Botanique (P. C. N.).
A. DENJOY..... Mathématiques générales.
A. DUFOUR..... Physique (P. C. N.).

Professeurs

E. PECHARD..... Chimie (Ens. P. C. N.)
A. GUILLET..... Physique.
M. GUICHARD... Chimie minérale.
A. MICHEL-LEVY Pétrographie.
A. DEREIMS..... Géologie.
H. MOUTON..... Chimie physique.
L. DUNOYER..... Optique appliquée.
M. JAVILLIER... Chimie biologique.
ROBERT-LEVY... Zoologie.
A. DEBIERNE... Radioactivité.
L. DARMOIS..... Physique.
G. BRUHAT..... Physique.
F. PICARD..... Zool. (Ev. êtres org.)
L. JOLEAUD..... Paléontologie.
M. FRECHET... Calcul des probabilités et phys. math.

M^{me} RAMART-LUCAS Chimie organique.
BEGHIN..... Méc. théor. des fluides.
FOCH..... Méc. expér. des fluides.
PAUTHENIER... Physique (P. C. N.).
VILLEY..... Méc. phys. et expér.
De BROGLIE..... Théories physiques.
LABROUSTE... Physique du Globe.
FREUNDLER... Chimie (P. C. N.).
PRENANT..... Zoologie.
P. JOB..... Chimie générale.
CHRETIEN..... Optique appliquée.
G. BOHN..... Zoologie (P. C. N.).
BOURGUEL... Chimie (P. C. N.).
R. COMBES... Sc. Natur. (P. C. N.).
GARNIER..... Mécanique Rationnelle.

Secrétaire..... A. PACAUD



A MON CHER MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR E.-E. BLAISE

*Témoignage profondément respectueux
et reconnaissant.*

A MES CHERS PARENTS

Témoignage de ma respectueuse affection.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉTHERS ACIDYL-ACÉTIQUES

Par JEAN DÉCOMBE

INTRODUCTION

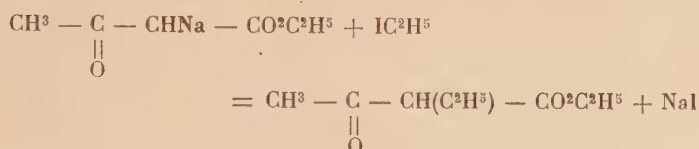
L'éther acétylacétique a servi de matière première à un tel nombre de recherches qu'il constitue l'un des corps de la chimie organique dont les propriétés sont les mieux connues. On ne saurait en dire autant de ses homologues. Les ouvrages classiques se contentent le plus souvent de leur attribuer toutes les propriétés de l'éther acétylacétique dans un exposé général au chapitre des éthers β -cétoniques. Il ne semble pas qu'on se soit préoccupé jusqu'ici d'étudier systématiquement les variations des propriétés de ces éthers en fonction du poids de l'acidyle. La mobilité de l'atome d'hydrogène méthylénique, ou, ce qui revient au même, son acidité, offrait pourtant une matière intéressante se rattachant au problème général de la tautomérisation.

Ce problème a déjà fait, dans le cas particulier de l'éther acétylacétique, l'objet d'une littérature abondante. Presque au début de nos connaissances sur l'éther acétylacétique, Wislicenus⁽¹⁾ et Conrad⁽²⁾ ont mis en évidence la dualité d'aptitude réactionnelle de ce composé et suscité de nombreuses recherches. Nous citerons pour mémoire les travaux de von

(1) WISLICENUS, *Ann. Chem.*, t. CLXXXVI, p. 161 (1877).

(2) CONRAD, *Ann. Chem.*, t. CLXXXVI, p. 228 (1877).

Cette théorie a été combattue par Herzig ⁽¹⁾, Acrée ⁽²⁾ et Nef ⁽³⁾ qui lui préfèrent la théorie dite de « substitution ». Celle-ci suppose que, sous l'influence des corps réagissant, l'éther acétylacétique se transforme dans la forme dont dérivera le composé obtenu. En présence d'iodure d'éthyle, par exemple, seul le dérivé sodé au carbone peut exister, de sorte qu'on obtient uniquement le composé alcoylé de constitution cétonique :



La seconde théorie n'explique pas la formation d'un mélange de dérivés acidylés dans la réaction du chlorure d'acétyle. Il est probable qu'elles contiennent chacune leur part de vérité. Pour répondre au caractère de généralité auquel elles prétendent, il faudrait s'appuyer sur un grand nombre d'exemples variés, et pouvoir disposer, en toute rigueur, des isomères à l'état de pureté ; de plus, les réactions étudiées devraient être instantanées pour qu'on puisse considérer comme négligeables les vitesses de transformation des isomères l'un dans l'autre. Aucune de ces conditions n'était remplie dans les travaux précédemment cités.

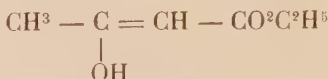
Viennent ensuite une série de recherches demandant aux mesures physiques le contrôle des expériences chimiques. Avec plus de précision, les résultats se coordonnent. On utilise l'étude colorimétrique de la combinaison ferrique de la forme énolique, les spectres d'absorption dans l'ultra-violet, la détermination de la réfraction moléculaire, etc... Nous nous contenterons ici de rappeler brièvement les travaux

⁽¹⁾ HERZIG et MITARBEITER, *M. f. Chem.*, t. IX, p. 213 (1888).

⁽²⁾ ACRÉE, *Am. Chem. Journ.*, t. XXXVIII, p. 1 (1907).

⁽³⁾ *Loc. cit.*

essentiels appliquant les mesures réfractométriques. Elles sont fondées sur la remarque que la forme énolique :



possédant une double liaison conjuguée doit présenter une exaltation optique par rapport à la cétone-éther.

En 1896, Brühl ⁽¹⁾ effectue les premières recherches dans cette voie. Il mesure la réfraction moléculaire et en déduit le pourcentage d'énol par comparaison avec la réfraction moléculaire calculée pour chacune des formes ; il reconnaît que l'éther acétylacétique ordinaire est un mélange en équilibre des formes cétone et énol et que les proportions de cette dernière, assez faibles d'ailleurs, augmentent avec la température.

En 1911, Knorr ⁽²⁾ isole à l'état pur chacune des deux formes en utilisant la propriété qu'a la cétone éther de cristalliser à -80° ; il mesure pour chacune d'elles l'indice, et en déduit le pourcentage d'énol dans l'éther acétylacétique à l'équilibre. Les chiffres qu'il donne sont $n_D^{10} = 1,4225$ pour la cétone, $n_D^{10} = 1,4480$ pour l'énol et 2 o/o pour la quantité d'énol à l'équilibre. Il constate la tendance très marquée que possède la forme énolique à reprendre rapidement l'état d'équilibre sous des influences catalytiques extrêmement faibles et qu'il n'est pas toujours possible de déterminer. La forme cétonique est relativement plus stable. Il observe encore que l'éther acétylacétique fraîchement distillé est plus riche en énol et que la quantité d'énol à l'équilibre varie dans les différents solvants.

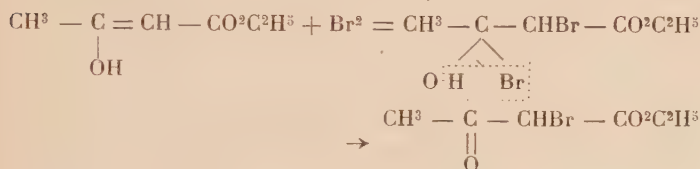
Presque en même temps, K. Meyer ⁽³⁾ effectue les mêmes

⁽¹⁾ BRÜHL, *Ber.*, t. XXV, p. 366 (1892) et *Ann. Chem.*, t. CCXCI, p. 217 (1896).

⁽²⁾ KNORR, *Ber.*, t. XLIV, p. 1138 (1891).

⁽³⁾ K. MEYER, *Ber.*, t. XLIV, p. 2718 (1911).

mesures en leur adjoignant une méthode de dosage. Celle-ci est fondée sur la remarque que le brome réagit immédiatement sur la double liaison de la forme énolique, tandis qu'il est sans action immédiate à froid sur la forme cétonique. Ayant observé que, dans cette réaction, il se fait une cétone bromée, il adopte la théorie de Michaël qu'il justifie deux ans plus tard, dans un long mémoire (1). La réaction s'écrit dans cette théorie :



(L'instantanéité de la réaction satisfait à l'une des conditions que nous posons plus haut). La cétone bromée est réduite par l'acide iodhydrique avec libération d'iode ; un titrage à l'hyposulfite fait connaître le pourcentage d'énol dans l'éther acétylacétique.

En 1920, K. Meyer (2) ayant constaté, comme la plupart de ses devanciers que l'éther acétylacétique fraîchement distillé était plus riche en énol, étudie d'une façon systématique le fractionnement des deux formes par distillation. Il remarque qu'en distillant dans un appareil en verre d'émeraude, sous de très basses pressions (2 mm.) il obtient une fraction de tête très riche en énol. Il montre qu'une distillation « aseptique » dans un appareil en quartz (suppression de l'influence catalytique du verre) ne modifie pas sensiblement la teneur en énol des fractions de tête, ce qui le conduit à proposer une méthode de préparation de la forme énolique par distillation fractionnée (3). En opérant une première distillation dans un

(1) BRÜHL, *Ber.*, t. XXV, p. 366 (1892) et *Ann. Chem.*, t. CCXCI, p. 217 (1896).

(2) KNORR, *Ber.*, t. XLIV, p. 1138 (1891).

(3) K. MEYER, *Ber.*, t. LIV, p. 579 (1921).

appareil en verre muni d'une longue colonne et en effectuant une seconde distillation des fractions de tête dans un appareil en quartz, il obtient pour les premières fractions des teneurs en énol atteignant 99,8 o/o. Il conclut pour l'indice de l'énol à la valeur $n_D^{40} = 1,4475$ et pour la teneur à l'équilibre 7,4 o/o d'énol.

Nous espérons en commençant le travail que nous présentons aujourd'hui, appliquer la méthode de K. Meyer à la séparation des formes énoliques des homologues supérieurs de l'éther acétylacétique et déterminer pour chacun des éthers β -cétoniques des réactions spécifiques de l'une et de l'autre forme, de façon à vérifier dans quelques cas particuliers la théorie de Michael. En employant comme réactifs l'ammoniac et l'acétaldéhyde nous devons, chemin faisant, mettre au point une méthode générale de préparation des β -amino-éthers et des γ -amino-alcools d'une part, et des cyclohexénones d'autre part. Nous n'avons atteint qu'une partie de ces buts. En particulier l'isolement, à l'état absolument pur des formes tautomères des éthers β -cétoniques n'est pas possible par la technique de K. Meyer. L'énolisation devient de plus en plus difficile au fur et à mesure que le poids de l'acidyle augmente ; l'éther butyryl-acétique déjà, ne peut être enrichi au delà de 63 o/o d'énol. Cela se traduit pratiquement par une inertie croissante de la molécule. Cependant il semble, dans les cas particuliers étudiés, que la théorie de Michael se trouve vérifiée.

Nous avons étendu ce travail aux éthers β -aldéhydiques en les considérant comme un cas particulier des éthers β -cétoniques, l'acidyle étant réduit à sa plus expression.

Ce travail a été effectué sous la direction de notre savant Maître, M. le professeur Blaise. Nous lui adressons ici nos sentiments de reconnaissante et respectueuse gratitude pour les conseils éclairés et bienveillants qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

PREMIÈRE PARTIE

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION DES ÉTHERS β -ALDÉHYDIQUES

§ 1. — *Ether formylacétique* (ou β -oxyacrilique)



Cet éther n'est connu que sous la forme de son dérivé sodé. On sait en effet ⁽¹⁾ que lorsqu'on veut l'isoler à l'état libre à partir de celui-ci, on obtient une huile susceptible de se condenser spontanément sur elle-même avec élimination d'eau en donnant naissance, suivant les conditions, soit à de l'éther formylglutaconique, soit à de l'éther trimésique :



Pour la préparation du dérivé sodé du formylacétate d'éthyle, nous avons appliqué la méthode décrite par Wislicenus ⁽²⁾ qui consiste à condenser le formiate d'éthyle avec l'acétate d'éthyle en présence de sodium métallique. Mais nous avons reconnu qu'on évitait la formation d'une résine brune souillant le produit en remplaçant le sodium métallique par la quantité correspondante d'éthylate de sodium.

⁽¹⁾ WISLICENUS, *Ann. Chem.*, t. CCCXVI, p. 18 (1901).

⁽²⁾ WISLICENUS; *Ber.*, t. XX, p. 2930 (1887).

Dans un ballon de deux litres portant un dispositif central d'agitation mécanique et muni de deux tubulures latérales auxquelles sont respectivement fixés un réfrigérant ascendant et une ampoule à brome, on prépare : une molécule d'éthylate de sodium au sein de l'éther anhydre par action d'une molécule d'alcool sur un atome de sodium finement pulvérisé, en suspension dans l'éther anhydre. Puis on verse lentement et en agitant constamment un mélange à poids égaux d'acétate d'éthyle et de formiate d'éthyle (une molécule d'acétate d'éthyle pour une molécule d'éthylate). Il se fait une masse spongieuse très volumineuse qui absorbe le solvant en remplissant tout le ballon. Après l'introduction complète du mélange, on agite encore pendant plusieurs heures et on laisse reposer une nuit. Il ne reste plus qu'à essorer. Cette opération est longue parce que le précipité étant assez hygroscopique et ayant une tendance à colmater le filtre, il faut opérer sur de petites quantités à la fois, qu'on lave soigneusement à l'éther. On obtient ainsi 146 g. de sel de sodium qui titre 24 o/o de métal, alors que la théorie prévoit 185 g. titrant 16,6 o/o de sodium. Le rendement en produit pur, s'il était possible de l'isoler de ce mélange plus ou moins complexe, serait donc assez médiocre. On pourrait faire recristalliser le sel de sodium brut dans l'alcool absolu, mais Wislicenus a reconnu que cette opération ennuyeuse n'apportait qu'une purification illusoire.

Nous avons vérifié que le produit obtenu comme nous venons de l'exposer donnait bien les dérivés de l'éther formylacétique déjà décrits dans la littérature. Nous indiquons pour ceux-ci les rendements obtenus à partir du sel brut :

1^o Oxime (¹). F. : 58°. Rendement : 45 o/o.

2^o Semi-carbazone (²). F. : 147°-148°. Rendement : 35 o/o.

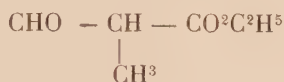
(¹) MICHAEL, *Ber.*, t. XXXVIII, p. 2096 (1905).

(²) WISLICENUS, *Ann. Chem.*, t. CCCLVI, p. 45 (1907).

3° Ether β -anilino-acrylique (1). F. : 106°. Rendement : 38 o/o.

Les auteurs qui ont étudié les propriétés de l'éther formyl-acétique lui attribuent la constitution énolique, d'un éther β -oxyacrylique. Nous l'admettrons avec eux.

§ 2. — *Ether α -méthylformylacétique*



Cet éther n'a pas été l'objet d'études particulières. Wislicenus (2) qui l'a préparé se contente d'écrire qu'il s'obtient comme le précédent, en condensant le propionate d'éthyle avec le formiate d'éthyle en présence de sodium. Il le décrit comme un liquide incolore bouillant sans décomposition à 160°-162° à la pression atmosphérique, sans indiquer de rendement. Pour nous, malgré plusieurs essais effectués dans des conditions variées, nous avons toujours eu de mauvais rendements. De plus le corps obtenu bout mal : la fraction de tête est importante et le thermomètre s'élève lentement au cours de la distillation. Nous avons dû recueillir une fraction 154°-162° pour avoir une quantité suffisante de produit à traiter ultérieurement. Voici d'ailleurs le bilan d'une opération effectuée sur :

88 g. 7 de propionate d'éthyle ;

75 g. de formiate d'éthyle ;

20 g. de sodium pulvérulent au sein de l'éther,

l'appareil et la technique restant les mêmes que précédemment. Quand la condensation est terminée, on essore le sel de sodium et on le décompose par une solution étendue et froide d'acide sulfurique. L'huile qui se sépare est extraite à l'éther, la solution étherée est lavée avec une solution diluée

(1) PECHMANN, *Ber.*, t. XXV, p. 1047 (1892).

(2) WISLICENUS, *Ber.*, t. XX, p. 2934 (1887).

de bicarbonate de potasse, puis à l'eau pure et enfin séchée sur du sulfate de soude anhydre. L'éther ayant été distillé au bain-marie, on rectifie le résidu. Après deux distillations on obtient :

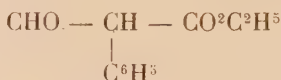
1° 13 g. d'une fraction bouillant à 80°-154° à la pression ordinaire ;

2° 18 g. d'éther bouillant à 154°-162° à la pression ordinaire ;

3° 15 g. d'un résidu résineux brun-rouge.

C'est sur la fraction 154°-162° que nous avons effectué les essais qui seront décrits plus loin.

§ 3. — *Ether α -phénylformylacétique*



C'est encore Wislicenus ⁽¹⁾ qui a préparé cet éther. Ici les rendements sont excellents et peuvent atteindre 90 o/o si on travaille avec des éthers parfaitement anhydres.

Nous signalerons quelques particularités intéressantes de cette préparation :

1° Il ne faut pas travailler avec des morceaux de sodium trop petits, car la réaction peut être assez violente pour rejeter une partie de la solution par le sommet du réfrigérant ;

2° Le sel de sodium du phénylformylacétate d'éthyle est soluble dans l'éther, de sorte que le sodium disparaît au cours de la condensation, faisant place à une solution limpide colorée en jaune orangé ;

3° Si après acidification et décantation on termine la préparation en chassant l'éther à *froid* dans le vide, le résidu cristallise partiellement. L'huile et le solide peuvent être

(1) WISLICENUS, *Ber.*, t. XX, p. 2930 (1887) et *Ann. Chem.*, t. CCXCI, p. 147 (1898).

séparés par essorage, ils ont tous deux la même composition centésimale. L'huile bout à 144°-145° sous 16 mm., les cristaux fondent, à 69°-71°. Wislicenus pensa qu'il s'agit d'une isomérisie éolique et il attribua au liquide (forme α) la constitution oxyméthylénique et au solide (forme β) la constitution aldéhydique. Mais le problème n'est pas aussi simple.

Börner ⁽¹⁾, en traitant de petites quantités de la solution aqueuse du sel de sodium à l'état complètement congelé par de l'acide sulfurique dilué et glacial, obtint un éther fondant à 100° qu'il dénomme *forme* γ , et qui serait, d'après lui un isomère géométrique de la forme α , quoique ne donnant pas de coloration avec le perchlorure de fer.

Michaël ⁽²⁾ en traitant la solution aqueuse du sel de sodium par un courant de gaz carbonique isola un éther fondant à 50°.

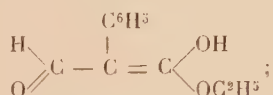
— Wislicenus ⁽³⁾ essaya plus tard d'éclaircir cette question et fut amené à considérer la série des 5 formes suivantes :

1° forme α : éol :

2° forme de Michaël. F. : 50° env. ;

3° forme β F. : 80° env. ;

4° forme γ F. : 100° env. (forme aldo-éol :



5° forme aldéhydique : (existant seulement en solution alcoolique).

Les formes fondant à 50° et 80° seraient des combinaisons moléculaires assez fragiles des formes α et γ .

K. Meyer ⁽⁴⁾ en appliquant sa méthode de dosage au brome confirma, à peu près, la classification de Wislicenus. Il trouva 76 o/o d'éol pour la forme α , 88,9 o/o pour la forme β et 96,6 o/o pour la forme γ .

⁽¹⁾ BÖRNER, *Dissertation*, Würzburg (1899).

⁽²⁾ MICHAEL, *Ber.*, t. XXXIX, p. 203 (1906).

⁽³⁾ WISLICENUS, *Ann. chem.* t. CCCXXXIX, p. 264 (1912).

⁽⁴⁾ K. MEYER, *Ber.*, t. XLV, p. 2863 (1912).

CHAPITRE II

PRÉPARATION DES ÉTHERS β -CÉTONIQUES PROPREMENT DITS

Un assez grand nombre de méthodes ont été proposées pour l'obtention des éthers β -cétoniques aliphatiques.

Bouveault et Bongert ⁽¹⁾ furent parmi les premiers à proposer une méthode générale de préparation des éthers β -cétoniques par dédoublement ammoniacal des dérivés C acylés de l'acétylacétate d'éthyle :



Mais cette méthode n'est applicable qu'aux termes élevés pour lesquels il existe une assez grande différence entre le poids des deux acidyles, sinon le dédoublement se fait dans les deux sens et la séparation du mélange d'éthers acidylacétiques n'est pas possible.

En 1901, M. Blaise ⁽²⁾ a donné une méthode de préparation de ces éthers particulièrement simple, elle consiste à faire réagir les composés organo-magnésiens mixtes sur l'éther cyanacétique :



En 1903, MM. Moureu et Delange ⁽³⁾ préparèrent un certain nombre d'éthers β -cétoniques par hydratation des acides α β -acétyléniques et éthérification immédiate de l'acide β -cét-

⁽¹⁾ BOUVEAULT et BOUGERT, *Bull.* (3), t. XXVII, p. 1046 (1902) et *Bull.* (3), t. XXXI, p. 588 (1904).

⁽²⁾ BLAISE, *C. R.* t. CXXXII, p. 978 (1901).

⁽³⁾ MOUREU et DELANGE, *Bull.* (3), t. XXIX, p. 688 (1903).

nique instable obtenu. Cette méthode serait excellente si les acides acétyléniques n'étaient pas des substances d'un accès aussi pénible. Cependant l'un d'eux, l'acide heptine-carbonique étant utilisé dans l'industrie des parfums peut être livré par le commerce. Nous verrons qu'il nous a permis de préparer aisément le caproylacétate d'éthyle.

En 1906 ⁽¹⁾ Meyer a proposé de préparer les éthers β -cétoniques par condensation du dérivé magnésien du bromacétate d'éthyle avec un chlorure d'acide. Malheureusement la méthode ne s'applique bien qu'à l'éther acétylacétique et encore les rendements ne dépassent-ils pas 38 o/o.

Enfin Wahl ⁽²⁾ a indiqué une très intéressante généralisation de la réaction de Claisen. En condensant le butyrate d'éthyle avec l'acétate d'éthyle en présence de sodium dans des conditions bien déterminées, il obtint le butyrylacétate d'éthyle; mais avec un rendement de 15 o/o seulement. La méthode est longue et ennuyeuse. Toutefois elle paraît intéressante dans la série aromatique où nous l'avons employée avec succès dans la préparation du benzoylacétate d'éthyle.

Après différents essais nous n'avons retenu que la méthode de M. Blaise pour préparer les premiers termes jusqu'au valéryl-acétate d'éthyle et celle de MM. Moureu et Delange pour obtenir le caproylacétate d'éthyle.

§ 1. — Méthode de M. Blaise.

Cette méthode est trop connue pour que nous la décrivions en détail. Nous rappellerons qu'elle consiste à faire réagir le cyanacétate d'éthyle sur un excès d'iodure d'alcoylmagnésium (respectivement 1 molécule et 2,25 molécules). En opérant de la façon décrite par l'auteur, on obtient :

1° l'éther propionylacétique, avec un rendement de 70 o/o.
Eb. : 82°-85°/15 m. ;

⁽¹⁾ MEYER, *Ann. Chem.*, t. CCCXLVII, p. 55 (1906).

⁽²⁾ WAHL et DOLL, *Bull.* (4), t. XIII, p. 265 (1913).

2° l'éther butyrylacétique, avec un rendement de 55 o/o.
Eb. : 94°-96°/15 m. ;

3° l'éther valérylacétique, avec un rendement de 25 o/o.
Eb. : 104°-109°/15 m.

Mais les éthers ainsi préparés ne sont pas rigoureusement purs, ils sont souillés par un peu de cyanacétate d'éthyle qu'il n'est pas possible de séparer par distillation. Pour leur purification nous nous sommes adressés à la précipitation, sous forme de dérivé magnésien, au moyen d'une mixture magnésienne dont voici la composition (1) :

MgCl ² anhydre	95 g.
NH ⁴ Cl	80 g.
NH ³ à 22° B.	170 g.
Eau, q. s. pour.	500 cm ³

On prendra donc théoriquement 250 cm³ de cette solution (1 at.-g. de Mg) pour 1 molécule-gramme d'éther β -cétonique. Pratiquement on emploie un excès de 20 o/o en considérant le produit à traiter comme un éther β -cétonique pur.

L'éther β -cétonique est régénéré de son sel de magnésium sec par décomposition de celui-ci avec de l'acide sulfurique à 25 o/o, l'huile qui se sépare est extraite avec de l'éther, la solution étherée est séchée et rectifiée. Ce procédé fournit les éthers β -cétoniques dans un grand état de pureté, mais il fait tomber les rendements qui deviennent respectivement de 55 o/o, 40 o/o et 15 o/o pour l'éther propionylacétique (Eb. : 84°/16 mm.) l'éther butyrylacétique (Eb. : 94°-95°/13 mm.) et l'éther valérylacétique (Eb. : 107°-108°/13 mm.).

§ 2. — *Méthode de MM. Moureu et Delange.*

Nous nous sommes adressé à cette méthode pour préparer l'éther caproylacétique à partir de l'acide heptène carbonique. Cet éther est livré par le commerce sous l'aspect d'une huile

(1) A. MAVRODIN, *Thèse de doctorat*, Paris, 1928, p. 39.

brûne que nous avons dû rectifier sous le vide très poussé de la pompe à huile pour avoir un produit sensiblement incolore. L'hydratation a été effectuée suivant la technique des auteurs, en chauffant pendant 15 heures à reflux de l'acide heptinecarbonique avec un excès de potasse alcoolique. Après refroidissement, on dilue la solution avec de l'eau et on extrait à l'éther la petite quantité de méthylpentylcétone qui a pu se former. Puis la solution alcaline est acidifiée avec de l'acide sulfurique à la température de 0° en présence d'éther qui dissout l'acide cétonique libéré. La solution éthérée est séchée sur le chlorure de calcium qui enlève en même temps l'alcool qu'elle contient encore. L'éther est évaporée dans le vide à *froid* et le résidu est immédiatement éthérifiée à 0° par de l'alcool et quelques centimètres cubes d'acide sulfurique. On garde une nuit dans la glace, puis 48 heures à la température ambiante. Au bout de ce temps le mélange est versée dans de l'eau froide, la couche huileuse est décantée, lavée avec du bicarbonate de potasse d'abord, avec de l'eau pure ensuite et distillée sous pression réduite. Le rendement est de 50 o/o environ (Eb. : 115° - $116^{\circ}/14$ mm.).

CHAPITRE III

PRÉPARATION DE L'ÉTHÉR BENZOYLACÉTIQUE

Nous avons d'abord essayé la méthode de Claisen (1) qui consiste, comme la méthode de Bouveault et Bongert pour les éthers β -cétoniques aliphatiques, à couper par l'ammoniaque l'éther α -benzoylacétylacétique. Mais n'ayant pas obtenu les rendements indiqués par cet auteur nous lui avons préféré la méthode de Wahl (1). Elle consiste à faire réagir l'acétate d'éthyle sur le benzoate d'éthyle en présence de sodium dans des conditions particulières : l'éther acétique et le sodium sont introduits simultanément par petites fractions dans le benzoate d'éthyle. Chaque fraction ne doit être ajoutée que lorsque le sodium de la précédente a complètement disparu. Or le dérivé sodé qui prend naissance forme une bouillie jaune-brune qu'il devient de plus en plus difficile de brasser, de sorte que l'attaque du sodium devient très lente. Le procédé est donc assez long; mais il fournit, après traitement complet, l'éther benzoylacétique avec un rendement de 70 o/o environ, en tenant compte de quelques grammes de benzoate d'éthyle récupéré. C'est un liquide bouillant à 140°-144° sous 6 mm.

(1) WAHL et DOLL, *Bull.* (3), t. XIII, p. 277 (1913).

DEUXIÈME PARTIE

PRÉPARATION DES ÉTHERS β -CÉTONIQUES RICHES EN ÉNOL

§ 1. — *Ether acétylacétique.*

La méthode préconisée par K. Meyer pour préparer la forme énolique de l'éther acétylacétique, par fractionnement du mélange des formes énolique et cétonique, a été exposée dans l'introduction. Nous allons montrer à la suite de quelles remarques nous avons été amené à modifier cette technique.

Nous avons d'abord reconnu qu'un verre quelconque donnait sensiblement les mêmes résultats et qu'en tout cas le pyrex convenait parfaitement. C'est dans le pyrex que nous avons opéré par la suite. Tous les dosages ont été effectués par la méthode au brome. Avant toute opération il convient, pour se soustraire autant que possible, à ces « actions catalytiques » mystérieuses dont parle K. Meyer de procéder à un lavage méthodique des appareils, on utilise successivement à cet effet, la soude diluée, l'acide chlorhydrique dilué, l'eau distillée, puis l'alcool et l'éther. Pendant la distillation les flacons récepteurs doivent plonger dans un mélange de glace et de sel pour diminuer les vitesses de transformation au cours de l'opération.

Pour éviter toute ambiguïté dans l'exposé qui va suivre nous désignerons sous le nom d'éther acétylacétique ordinaire, l'éther acétylacétique à l'équilibre contenant d'après K. Meyer 7,4 o/o d'énol. De plus, nous appellerons point

d'ébullition normal de l'éther acétylacétique le point d'ébullition fournit par les tables de constante, soit 73° sous 15 mm. Cette valeur est celle que l'on observe quand on distille l'éther acétylacétique ordinaire sans précaution spéciale.

Après avoir reconnu que l'éther acétylacétique à l'équilibre contenait bien 7,4 o/o d'énol, nous avons étudié de plus près le phénomène de la distillation. Il est remarquable que, quel que soit le nombre de rectifications antérieures qu'ait subit l'éther acétylacétique, la distillation commence toujours au-dessous du point d'ébullition normal; le thermomètre marque 60° - 65° sous 15 mm. quand tombent les premières gouttes, puis il s'élève assez rapidement jusqu'à 73° . Si à ce moment on titre le distillat on trouve des pourcentages d'énol élevés (nos chiffres varient entre 60 et 80 o/o). Mais si on poursuit la distillation normalement, on ne trouve plus dans la totalité du distillat que 10 à 25 o/o suivant les cas. L'enrichissement en énol de l'éther acétylacétique fraîchement distillé, constaté par plusieurs auteurs, est donc dû aux fractions de tête.

Après cette remarque, nous avons cherché à distiller à la plus basse température possible en réglant minutieusement la température de bain-marie et en protégeant la colonne à rectifier contre les courants d'air par un large cylindre en papier. L'opération est facile à réaliser si la colonne n'est pas trop haute, elle permet de recueillir une quantité à peu près quelconque d'éther acétylacétique très riche en énol. Deux opérations ainsi conduites ont donné de l'éther à 89 et à 94 o/o d'énol, le thermomètre se maintenant entre 42° et 46° sous 11 mm. Bien entendu la vitesse de distillation est devenue trop lente (6 à 8 gouttes à la minute) pour que l'indication du thermomètre corresponde à un point d'ébullition véritable, mais son observation permet de suivre la bonne marche d'une opération.

Des résultats plus intéressants encore, peuvent être obtenus en lavant préalablement l'acétylacétate d'éthyle avec une solu-

tion diluée de bicarbonate de potasse, puis avec une solution diluée d'acide sulfurique. L'éther rapidement séché sur le sulfate de soude est aussitôt distillé dans les conditions indiquées, en rejetant les premières gouttes qui contiennent un peu d'eau. Les distillats recueillis titrent, suivant les expériences, de 98 à 99,5 o/o d'énol.

Nous désignerons par la suite ce mode opératoire sous le nom de « distillation lente ». Il donne directement les résultats qu'obtient K. Meyer par « distillation aseptique », dans le quartz, d'un éther préalablement enrichi en énol par distillation dans le verre d'Iéna. Mais tandis que la distillation aseptique, laissant un résidu notablement enrichi en forme cétonique, est assimilée par l'auteur à un véritable fractionnement ⁽¹⁾, la distillation lente ne nous a jamais permis de constater un enrichissement du résidu en forme cétonique.

Il paraît résulter de ces expériences que le phénomène d'énolisation par distillation se produit surtout à l'état de vapeur. L'action des parois de la colonne à rectifier n'est pas prépondérante, puisque nous avons pu employer une colonne en argent sans que les résultats diffèrent sensiblement. Il est vraisemblable que la vitesse d'énolisation est faible, de sorte que la moindre accélération de la distillation ne permet plus à la transformation de s'effectuer.

Quant à la conservation de la forme énolique, c'est un problème délicat, dont la plupart des facteurs paraissent nous échapper. Certains échantillons reviennent à l'état d'équilibre céto-énol avec une extraordinaire rapidité, d'autres demandent un temps plus long. Il est probable que tant qu'on n'aura pas obtenu un éther rigoureusement pur (100 o/o) d'énol il ne sera pas possible de le conserver en dehors même de toute action catalytique parasite. Tout ce qu'on peut dire jusqu'à présent c'est que le verre est à proscrire complètement pour conserver pendant un temps appré-

(1) R. Meyer n'indique pas le point d'ébullition de la forme énolique.

ciable de l'éther acétylacétique très riche en énoI. Le quartz et le pyrex donnent lieu à des retours moins rapides, surtout à l'*abri de la lumière*, mais il n'est pas possible de donner la préférence à l'une ou à l'autre de ces substances les phénomènes se renversant souvent sans raisons apparentes. Nous rapportons à titre d'exemple les deux tableaux suivants, choisis parmi un grand nombre :

1 ^o Ether à 80° d'énoI.			
après 24 heures	après 48 heures	après 72 heures	après 96 heures
dans le verre 11,2 o/o	dans le verre 7,5 o/o		
dans le quartz 50,3 o/o	dans le quartz 36,5 o/o	dans le quartz 19,7 o/o	dans le quartz 13,2 o/o
dans le pyrex 62,4 o/o	dans le pyrex 54,8 o/o	dans le pyrex 43,6 o/o	dans le pyrex 26,8 o/o
2 ^o Ether à 85 o/o d'énoI.			
après 24 heures	après 48 heures	après 72 heures	
dans le verre 12 o/o	dans le verre 7,5 o/o		
dans le quartz 60,5 o/o	dans le quartz 44,6 o/o	dans le quartz 37 o/o	
dans le pyrex 35 o/o	dans le pyrex 11,8 o/o	dans le pyrex 7,5 o/o	

Il est évident que devant des résultats aussi contradictoires, il paraît difficile de parler de vitesse de réaction et que des réserves doivent être faites quant à certaines conclusions de K. Meyer, relatives aux vitesses et aux chaleurs de transformation.

Rumeau⁽¹⁾, reprenant en 1924 les expériences de K. Meyer, avait essayé de déterminer l'action que pouvait avoir certai-

(1) RUMEAU, *Bull.* (4), t. XXXV, p. 762 (1924).

nes substances, introduites à l'état de traces dans de l'éther acétylacétique très riche en forme énolique sur la vitesse du retour à l'état d'équilibre. Il considère comme retardatrice l'action de : l'acide oxalique, la pyrocatechine, la quinone et l'éther oxalacétiqué. La répétition de ces expériences vérifie quelquefois cette façon de voir, mais les résultats sont inconstants. D'ailleurs l'un des retours les plus lents que nous ayons jamais observé correspond à un essai pour lequel aucune précaution spéciale n'avait été prise. Voici les chiffres : l'éther titrait après distillation lente 98 o/o d'énol, le lendemain 94,3 o/o, le surlendemain 90,1 o/o et le quatrième jour 85,4 o/o. Nous n'avons malheureusement pas pu suivre plus longtemps la marche du phénomène.

Enfin nous signalerons, en nous gardant d'en tirer aucune conclusion, que nous avons observé à diverses reprises des retours à l'équilibre anormaux, se faisant suivant un rythme oscillatoire qui ne paraît soumis à aucune règle. Par exemple un éther à 40 o/o d'énol dont le retour a été suivi d'heure en heure a titré successivement 39,4 o/o, 36,8 o/o, 37,3 o/o, 26,6 o/o, 33,3 o/o et 24,6 o/o, le lendemain il était revenu à l'état d'équilibre.

§ 2. — *Ether propionylacétique.*

Le dosage au brome fixe à 6,9 o/o la quantité d'énol contenu dans l'éther propionylacétique.

La méthode de distillation lente qui vient d'être décrite s'applique aisément à l'éther propionylacétique et fournit dans les meilleures conditions des éthers à 94 et 96 o/o d'énol, le thermomètre se maintenant à 60°-62° pour un débit de 6 à 7 gouttes à la minute (température d'ébullition normale : 84° sous 16 mm.). Les influences respectives du verre, du quartz et du pyrex sont les mêmes et présentent les mêmes anomalies que pour l'éther acétylacétique.

§ 3. — *Ether butyrylacétique.*

L'éther butyrylacétique commence à se différencier nettement des termes précédents. D'une part, sa teneur à l'équilibre est plus élevée (8,48 o/o). D'autre part sa distillation lente est plus difficile à réaliser en maintenant un écart important entre l'indication du thermomètre et le point d'ébullition normale de l'éther. A la vitesse de 6 à 7 gouttes à la minute, le thermomètre oscille entre 80° et 82° sous 10 mm. ; à cette pression l'éther butyrylacétique bout à 90°. Pratiquement nous n'avons pas pu enrichir le distillat au delà de 60 à 64 o/o d'énol.

§ 4. — *Ether valérylacétique.*

La différence s'accroît encore avec l'éther valérylacétique. Sa teneur en énol à l'équilibre est de 11,5 o/o d'énol. Sa distillation lente est pratiquement impossible dans les conditions fixées, celle-ci se trouvant arrêtée dès que le thermomètre descend au-dessous de 100° sous 14 mm. (température d'ébullition normale : 104° sous 14 mm.). Les enrichissements constatés sont très faibles, même en ne gardant que les débuts de distillation. Les meilleures expériences ont donné 30 et 34 o/o d'énol.

§ 5. — *Ether caproylacétique.*

Nous n'avons pas cherché à soumettre à la distillation lente l'éther caproylacétique. Nous nous sommes contentés de déterminer son pourcentage d'énol à l'équilibre. Nous avons trouvé 16,30 o/o.

Remarque. — Ainsi donc, les deux premiers termes de la série des éthers β -cétoniques sont sensiblement identiques au point de vue de la facilité d'énolisation ; mais pour les termes suivants, l'écart s'amointrit entre le pourcentage

d'énol à l'équilibre et le pourcentage le plus élevé qu'on puisse obtenir par la méthode de distillation lente. Ceci ne peut s'interpréter que par une diminution de la mobilité de l'atome d'hydrogène méthylénique.

Nous remarquerons que, à l'exception de l'éther propionylacétique, les pourcentages d'énol dans les éthers β -cétoniques à l'équilibre croissent avec le poids moléculaire, comme pour les β -dicétones (¹) : (acétylacétone 76,4 o/o, *n*-butyrylacétone 83,6 o/o, *n*-heptanoylacétone 93,9 o/o, *n*-décanoylacétone 100 o/o).

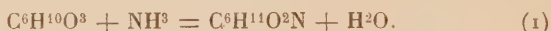
(¹) WEYGAND et BAUMGARTEL, *Ber.*, t. LXII, p. 375 (1929).

TROISIÈME PARTIE

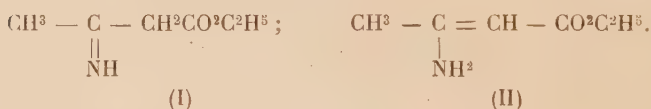
ACTION DE L'AMMONIAC SEC ET DES BASES ORGANIQUES SUR LES ÉTHERS β -CÉTONIQUES

GÉNÉRALITÉS

On sait depuis longtemps que l'ammoniac gazeux et sec ou les bases organiques se condensent avec l'éther acétylacétique avec élimination d'eau suivant la réaction globale :



Le composé qui prend naissance peut posséder l'une des deux formules de constitution suivante :



Dans le premier cas il s'appellera : β -iminobutyrate d'éthyle et, dans le second, β -aminocrotonate d'éthyle. D'autre part, la formule (II) entraîne la possibilité d'une isomérisie cis-trans. Or, pour quelques-uns des composés fournis par l'équation (I) on a pu isoler deux corps ayant des points de fusion différents. On conçoit donc qu'il y ait là matière à controverse. Cependant la constitution amino-crotonique est la plus généralement admise. L'aperçu historique qui va suivre fera comprendre pourquoi elle doit être définitivement adoptée.

La première condensation de l'ammoniac avec l'éther

acétylacétique a été effectuée en 1884 par Collie ⁽¹⁾. Cet auteur ne se compromet pas quant à la constitution du produit obtenu, pour lequel il propose indifféremment l'une ou l'autre nomenclature. Conrad et Epstein ⁽²⁾ adoptent la même réserve. Dans une étude sur l'action de la méthylamine et de la diéthylamine sur l'éther acétylacétique, Kuckert ⁽³⁾ présente un schéma de réaction, mais ne donne aucun nom au produit de la réaction.

En 1894, Mohlau ⁽⁴⁾ constate que la benzylamine réagit sur l'éther acétylacétique de la même façon que l'ammoniac, mais que suivant le mode opératoire, le corps obtenu fond à 79° ou 21°. Ces deux formes sont optiquement inactives, elles sont transformables l'une dans l'autre soit par fusion, soit par action photochimique. Ce sont là des arguments en faveur d'une isomère physique. Mohlau voit ce point de vue confirmé par le fait que la benzylamine ne réagit plus avec l'éther diéthylacétylacétique qui ne possède pas d'hydrogène mobile.

D'autre part, Knœvenagel ⁽⁵⁾ reprenant les expériences de Collie et de Conrad sur la condensation de l'ammoniac avec l'éther acétylacétique obtient « accidentellement » un corps fondant à 34° et qui possède la même composition centésimale que le produit couramment obtenu et fondant à 21°. Il n'a jamais pu reproduire cette nouvelle forme autrement que par amorçage de la forme qui fond à 21°. Par fusion complète de la première, il retrouve cette dernière après refroidissement. Tous les moyens chimiques tentés pour romonter de la forme normale à celle qui fond le plus haut sont restés sans effet ⁽⁶⁾. Ces résultats plaident en faveur d'une isomère

(1) COLLIE, *Ann. Chem.*, t. CCXXVI, p. 296 (1884).

(2) CONRAD et EPSTEIN, *Ber.*, t. XX, p. 3054 (1887).

(3) KUCKERT, *Ber.*, t. XVIII, p. 618 (1885).

(4) MÖHLAU, *Ber.*, t. XXVII, p. 3376 (1894).

(5) KNÖVENAGEL, *Ber.*, t. XXXII, p. 853 (1889).

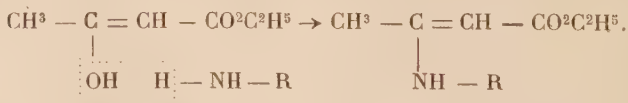
(6) Nous verrons plus loin comment il est possible d'obtenir à volonté l'une ou l'autre forme.

physique et conduisent l'auteur à adopter la formule β -amino-crotonique.

Plus tard la question se complique avec un travail de Benary ⁽¹⁾ sur l'action des chlorures d'acétyle et de chloracétyle sur les éthers β -amino-crotoniques qui l'amène à envisager les possibilités d'une stéréoisomère à l'azote. Après de longues et délicates considérations, il abandonne cette hypothèse; mais déclare que le débat ouvert à propos de l'isomère cis-trans et de l'isomère « cétimino-énaminique » reste entier.

Nous passerons sous silence un certain nombre de travaux qui n'apportent pas d'arguments décisifs, pour en arriver aux expériences de Auwers et Susemihl ⁽²⁾, qui viennent de confirmer récemment les opinions de Mölhau et de Knevenagel par une voie complètement différente. Faisant appel aux mesures réfractométriques, dont on connaît la grande sensibilité, ces savants observent pour le produit de la condensation de l'éther acétylacétique avec l'ammoniac de très fortes exaltations (correspondant au système $N-C \equiv C-C=O$) qui fixent définitivement sa constitution aminocrotonique (la forme iminobutyrique devant être optiquement normale) ⁽³⁾.

Ceci étant admis, nous nous sommes demandés comment s'effectuait la réaction. On pouvait penser que la base organique énoлизait l'éther acétylacétique, pour réagir ensuite sur lui avec élimination d'eau suivant le schéma :



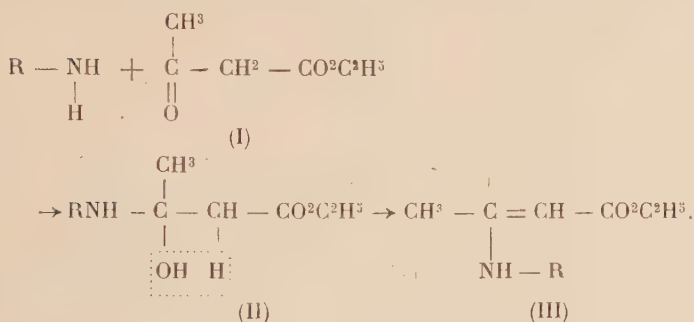
⁽¹⁾ BENARY, *Ber.*, t. XLII, p. 3912 (1909).

⁽²⁾ AUWERS et SUSEMIHL, *Ber.*, t. LXIII, p. 1072 (1930).

⁽³⁾ Par des mesures analogues Auwers et Susemihl établirent que le phénylhydrazine donne avec l'éther acétylacétique et l'éther méthylacétylacétique des dérivés hydrazinocrotoniques, tandis qu'avec l'éther méthylacétylacétique elle donne une hydrazone vraie.

Or, Hantzsch et Dolfus ⁽¹⁾ ont constaté que l'éther acétylacétique fraîchement libéré de son sel de sodium à 0° (vraisemblablement riche en forme émol) ne réagissait plus immédiatement avec l'ammoniac, mais seulement après un barbotage très prolongé. Nous avons, d'autre part, vérifié que l'ammoniac ne s'absorbe plus immédiatement dans de l'éther acétylacétique contenant 90 o/o d'émol, obtenu par distillation lente selon la technique indiquée page 18.

Il ne reste plus qu'un seul mécanisme de réaction admissible. C'est celui qui est représenté par le schéma suivant :



D'ailleurs, la formation d'un composé intermédiaire est mise en évidence lorsqu'on opère à 0° avec une solution d'éther acétylacétique dans l'éther ordinaire. Il se fait une prise en masse de cristaux blancs qui sont rapidement détruits dès que la température s'élève au-dessus de 0° ⁽²⁾. Ce mécanisme de formation est conforme à l'hypothèse de Michaël.

Les paragraphes qui vont suivre sont consacrés à la description de quelques amino-éthers éthyliques, du type aminocrotonique, obtenus par l'action de l'ammoniac ou des bases organiques sur les éthers β-cétoniques qui servent de matière première à ce travail. Ils constituent les termes intermédiaires de la préparation des β-amino-éthers saturés et des γ-amino-alcools. Un certain nombre d'entre eux sont connus, nous signalons les autres par une analyse.

(1) HANTZSCH et DOLFUS, *Ber.*, t. XXXV, p. 246 (1932).

(2) COLLIE, *loc. cit.*

CHAPITRE PREMIER

ACTION DES BASES SUR L'ÉTHÉR FORMYLACÉTIQUE

L'éther formylacétique n'existant pas à l'état libre il a fallu travailler avec son sel de sodium.

§ 1. — *Action de l'ammoniac.*

Malgré un assez grand nombre d'essais nous n'avons pas pu obtenir l'éther β -amino-acrylique.

Nous avons d'abord essayé de faire agir le gaz ammoniac sec sur la solution éthérée d'éther formylacétique fraîchement libéré de son sel de sodium par l'acide sulfurique dilué et à 0° en présence d'éther. Il se fait un léger louche qui indique une séparation d'eau mais après dessiccation sur le sulfate de soude, la solution éthérée abandonne par évaporation une huile jaune visqueuse qui cristallise partiellement au bout de quelque temps en fines aiguilles. Celles-ci fondent à 130°-135° et ne contiennent pas d'azote. Le résidu huileux est indistillable.

Dans un autre essai nous avons traité la solution aqueuse du sel de sodium par une solution de chlorhydrate d'ammoniac, en laissant en contact pendant 24 heures. Il ne se sépare pas d'huile, mais il se dégage une très forte odeur d'ammoniaque. Une extraction à l'éther de la solution aqueuse conduit aux mêmes aiguilles, fondant à 130°-135°.

Le même essai a été repris avec une solution alcoolique du sel de sodium placé pendant 8 heures dans un agitateur à secousse en présence d'un léger excès de chlorhydrate d'am-

moniac finement pulvérisé. Au bout de ce temps la solution alcoolique sent fortement l'ammoniac et conduit après évaporation à une huile visqueuse fortement colorée contenant encore les mêmes fines aiguilles fondant à 134°-136°.

Ces aiguilles qui ne contiennent plus d'azote, sont insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool chaud, solubles dans l'acide acétique et le benzène, elles présentent donc tous les caractères de l'éther triéthylique de l'acide trimésique tel que l'ont décrit Réformatski ⁽¹⁾ et Piutti ⁽²⁾. Le premier indique 134° pour le point de fusion, le second 133°. Il faut donc admettre que l'ammoniac agit sur l'éther formylacétique comme agent de condensation, sans formation de dérivé azoté.

§ 2. — *Action de la diméthylamine* (éther diméthylaminoacrylique : $(\text{CH}_3)_2\text{NH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$).

Il est assez curieux de constater qu'avec la diméthylamine la réaction donne au contraire naissance au dérivé aminoacrylique correspondant.

Après différents essais nous nous sommes arrêté à la technique suivante : on mélange dans 100 g. d'alcool absolu :

- 40 g. de sel de sodium d'éther formylacétique,
- 24 g. de chlorhydrate de diméthylamine.

On agite mécaniquement pendant 7 à 8 heures dans un flacon bouché. Pendant ce temps on voit les grandes aiguilles du dérivé sodé disparaître progressivement et faire place à un précipité pulvérulent de chlorure de sodium. Quand on débouche le flacon, il se dégage une forte odeur de diméthylamine. On essore le sel minéral et l'alcool est distillé au bain-marie sous pression réduite. Le résidu huileux est trouble, il doit être repris par l'éther anhydre pour terminer

⁽¹⁾ RÉFORMATSKI, C. 1898 (II), p. 473.

⁽²⁾ PIUTTI, *Ber.*, t. XX, pp. 537 et 1253 (1887).

la séparation du chlorure de sodium. On filtre et on distille l'éther. Le résidu pèse 23 g. il est constitué par une huile légèrement colorée en jaune qui bout à 136° sous 28 mm. en laissant un résidu brun, non négligeable. Pour obtenir l'éther diméthylaminoacrylique tout à fait incolore, il faut le redistiller sous un vide très poussée. En utilisant une trompe à vapeur de mercure, il bout à 97°-98° sous 0 mm. 5, le rendement total est de 41 o/o. Il cristallise dans un mélange de glace et de sel, mais redevient liquide à la température ordinaire :

Analyse. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2240, N = 20 cm³ à 24°, h-f = 738 mm. 2 ; 2° combustion. Subst. : 0 g. 1981 ; H²O = 0,1643 ; CO² = 0,4285 ; tr. : N o/o = 10,00 ; H o/o = 9,20 ; C o/o = 58,99 ; calc. pour C⁷H⁹O²N : N o/o = 9,80 ; H o/o = 9,10 ; C o/o = 58,74.

Essai d'hydrolyse de l'éther diméthylaminoacrylique. — Au cours de la précédente préparation nous n'avons pas trouvé d'éther trimésique, à moins qu'il soit resté dans le résidu résineux de la distillation. Toutefois les expériences faites avec l'ammoniac laissent à penser que la fonction azotée de l'éther diméthylaminoacrylique ne doit pas être fixée très solidement au reste de la molécule. En effet, en chauffant à reflux 3 g. de cet éther avec une vingtaine de centimètres cubes d'eau, on constate que celui-ci finit par se dissoudre, que la solution se colore en jaune et qu'il se dégage de la diméthylamine au sommet du réfrigérant. Après refroidissement de la solution, il s'est précipité de fines aiguilles qui, après recristallisation dans l'alcool bouillant fondent à 134°-135° et ne contiennent plus d'azote. On retrouve donc encore l'éther trimésique.

§ 3. — *Action de l'aniline* (Ether β-anilinoacrylique :



L'éther β-anilinoacrylique a été décrit par Pechmann (1)

(1) PECHMANN, *Ber.*, t. XXV, p. 1051 (1892).

qui l'obtint en faisant réagir l'aniline en solution acétique sur le dérivé sodé de l'éther formylacétique. Nous l'avons reproduit dans les mêmes conditions avec un rendement de 36 o/o par rapport au sel de sodium utilisé. Il se présente sous l'aspect de feuilles brillantes, légèrement colorées en jaune, fondant à 110° environ (Pechmann indique 106°-107°), insolubles dans l'eau et la ligroïne, solubles dans la plupart des autres solvants.

Le même éther a été préparé plus récemment par Strauss et Voss (1) par action de l'aniline sur le propiolate d'éthyle. Mais ces auteurs indiquent un point de fusion plus élevé (116°). D'autre part ils obtinrent les deux formes stéréoisomères. En dissolvant le β -anilinoacrylate d'éthyle dans l'alcool absolu bouillant, on obtient par refroidissement brusque au moyen d'un mélange réfrigérant des aiguilles blanches qui fondent à 114°-115° et par refroidissement lent des tablettes jaunes fondant à 116°. La forme blanche se transforme d'elle-même assez rapidement à forme jaune.

Un courant d'acide chlorhydrique sec dans le β -anilinoacrylate d'éthyle le décompose en donnant du chlorhydrate d'aniline et un corps jaune amorphe.

§ 4. — Action de la benzylamine (Ether β -benzylaminoacrylique $C^6H^5CH^2NH.CH = CH - CO^2C^2H^5$).

Nous avons opéré comme pour la condensation correspondante avec l'aniline, sur les quantités suivantes :

10 g. de sel de sodium dans un peu d'eau,

7 g. 7 de benzylamine,

4 g. 3 d'acide acétique dissous dans 20 cm³ d'eau.

On mélange lentement la solution acétique de la base avec la solution du dérivé sodé en refroidissant énergiquement. Il se sépare d'abord une huile. Au bout d'une demi-heure en

(1) STRAUS et VOSS, *Ber.*, t. LIX, p. 1690 (1926).

frottant de temps en temps avec une baguette de verre, il se fait une prise en masse. On essore avec difficultés les cristaux obtenus, ceux-ci ayant une grande tendance à repasser à l'état d'huile. Il faut les laver avec de l'eau glacée. On obtient ainsi 6 g. d'un produit un peu collant. Nous avons essayé une recristallisation dans de la ligroïne contenant un peu d'alcool, mais nous avons eu beaucoup de mal à retrouver le produit solide. Il est impossible d'en prendre le point de fusion car il se ramollit tout de suite par chauffage. Nous avons renoncé à l'analyser, mais il faut le considérer comme étant le benzylaminocrotonate d'éthyle attendu, puisqu'il est transformable, avec des rendements normaux, en benzylaminopropanol au moyen du sodium et de l'alcool absolu.

CHAPITRE II

ACTION DES BASES SUR L'ÉTHÉR MÉTHYLFORMYLACÉTIQUE

§ 1. — *Action de l'ammoniac.*

Lorsqu'on fait passer un courant de gaz ammoniac sec dans une solution étherée d'éther méthylformylacétique, la réaction semble se poursuivre normalement. La solution s'échauffe, puis se trouble et il se sépare une couche aqueuse. Mais de la solution étherée nous n'avons pas réussi à isoler un produit défini. Dans un essai qui a porté sur 12 g. d'éther β -aldéhydique nous avons recueilli :

1^o 1 g. 8 bouillant à 60^o-70^o sous 3 mm. ;

2^o 2 g. 5 bouillant à 70^o-90^o sous 3 mm. ;

3^o 4 g. bouillant à 90^o-108^o sous 3 mm.

avec un important résidu résineux. De nouvelles distillations ne changent pas les points d'ébullition. Aucune de ces fractions ne fournit des résultats analytiques convenables.

§ 2. — *Action de la diméthylamine* (Ether β -diméthylamino- α -méthylacrylique (CH_3)²NH — CH = C(CH₃) — CO²C²H⁵).

La diméthylamine gazeuse et sèche réagit normalement sur l'éther méthylformylacétique. La couche aqueuse étant décantée, on sèche la solution étherée sur le sulfate de soude. Après distillation du solvant on rectifie le résidu. A partir de 16 g. d'éther β -aldéhydique nous avons obtenu 13 g. de

β -diméthylamino- α -méthylacrylate d'éthyle bouillant à 121° sous 15 mm., soit un rendement de 67 o/o.

Analyse. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 1957; N = 15 cm³ 4 à 20°; h-f = 734 mm.; 2° combustion. Subst. : = 0 gr. 2045; H²O = 0,1738; CO² = 0,4589; tr. : N o/o = 8,85; H o/o = 9,44; C o/o = 61,20; calc. pour C⁸H¹⁵O²N : N o/o = 8,78; H o/o = 9,55; C o/o = 61,14.

§ 3. — *Action de la benzylamine*
(Ether β -benzylamino- α -méthylacrylique
(C⁶H⁵CH²NH — CH = C(CH³) — CO²C²H⁵).

La benzylamine réagit avec un très fort dégagement de chaleur sur l'éther méthylformylacétique et la séparation d'eau est immédiate. En opérant sur les quantités suivantes :

15 g. d'éther méthylformylacétique,
12 g. de benzylamine.

On obtient 17 g. 5 de β -benzylamino- α -méthylacrylate d'éthyle bouillant à 147°-150° sous 1 mm. Il est indispensable de distiller sous un vide très poussé, sinon il se fait d'abondantes fumées. D'ailleurs on n'évite pas la formation d'un résidu résineux assez important. Une deuxième distillation donne 146°-148° sous 1 mm. pour le point d'ébullition. Le rendement est de 68 o/o.

Analyse. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2147; N = 13,90 à 21°; h-f = 734 mm.; 2° combustion. Subst. : 0 g. 2015; H²O = 0,1397; CO² = 0,5209; tr. : N o/o = 6,45; H o/o = 7,67; C o/o = 70,50; calc. pour C¹³H¹⁷O²N : N o/o = 6,39; H o/o = 7,76; C o/o = 71,23.

CHAPITRE III

ACTION DES BASES SUR L'ÉTHER PHÉNYLFORMYLACÉTIQUE

§ 1. — *Action de l'ammoniac*
(Ether β -amino- α -phénylacrylique
 $\text{NH}^2 - \text{CH} = \text{C}(\text{C}^6\text{H}^5) - \text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$).

Nous avons vu page 11 que parmi les différentes formes que peut affecter l'éther phénylformylacétique, il y en a deux qui s'obtiennent aisément par la méthode de Wislicenus (¹). Ce sont la forme α liquide, constituée pour la plus grande partie d'énol et la forme β , solide, fondant à 50°. Nous avons étudié l'action de l'ammoniac sur chacune d'elle. L'expérience montre qu'à la vitesse de réaction près, toutes deux conduisent au même résultat final.

Avec les deux isomères étudiés on obtient à partir de la solution étherée (décantée de la couche aqueuse et séchée sur le sulfate de soude) :

1° Une fraction bouillant à 70°-100° sous 0 mm. 5 environ qui sent fortement l'éther initial ;

2° Une fraction 142°-149° sous 0 mm. 5 environ très visqueuse qui ne cristallise pas ;

3° Un résidu brun-rouge ayant l'odeur très caractéristique de l'acide phénylacétique.

La fraction 142°-149° sous 0 mm. 5 doit être l'éther β -amino- α -phénylacrylique dans un état de pureté un peu douteux comme en témoigne le dosage d'azote suivant :

(¹) WISLICENUS, *Ber.*, t. XX, p. 2931 (1887).

Dosage d'azote (Dumas). Subst. : 0 g. 2152; N = 13 cm³ à 20°; h-f = 744 mm.; tr. N o/o = 6,94; calc. pour C¹¹H¹³O²N : N o/o = 7,32.

D'ailleurs les résultats obtenus avec les autres bases ne peuvent, comme nous allons le voir, laisser aucun doute sur la nature de cet éther.

Les réactions qui vont suivre ont toutes été effectuées avec la forme liquide de l'éther phénylformylacétique.

§ 2. — *Action de la méthylamine*
(Ether β-méthylamino-α-phénylacrylique
CH³NH — CH = C(C⁶H⁵) — CO²C²H⁵).

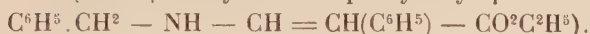
Toujours avec le même mode opératoire on obtient à partir de 28 g. d'éther phénylformylacétique, 25 g. d'éther β-méthylamino-α-phénylacrylique qui après deux distillations bout à 140°-142° sous 3 mm. Le rendement en produit pur est voisin de 90 o/o.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2022; N = 12 cm³ à 25°; h-f = 734 mm. 3; 2° combustion. Subst. : 0 g. 2005; H²O = 0,1332; CO² = 0,513; tr. : N o/o = 6,89; H o/o = 7,38; C o/o = 69,88; calc. pour C¹²H¹⁵O²N : N o/o = 6,83; H o/o = 7,31; C o/o = 70,24.

§ 3. — *Action de la diméthylamine*
Ether β-diméthylamino-α-phénylacrylique
(CH³)²NH — CH = C(C⁶H⁵) — CO²C²H⁵.

A partir de 12 g. d'éther phénylformylacétique on obtient de la même manière 10 g. d'éther diméthylamino-α-phénylacrylique bouillant à 184°-185° sous 16 mm.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2903; N = 16 cm³ à 23°; h-f = 740 mm. 6; 2° combustion. Subst. : 0 g. 1990; H²O = 0,1408; CO² = 0,577; tr. : N o/o = 6,24; H o/o = 7,91; C o/o = 70,94; calc. pour C¹³H¹⁷O²N : N o/o = 6,34; H o/o = 7,76; C o/o = 71,23.

§ 4. — *Action de la benzylamine*(Ether β -benzylamino- α -phénylacrylique

A partir de 12 g. d'éther phénylformylacétique, on obtient 15 g. 5 d'éther β -benzylamino- α -phénylacrylique. Ce sont de fines aiguilles cristallisées qui sont plus ou moins solubles dans la plupart des solvants organiques usuels, elles sont insolubles dans l'eau. On peut les faire recristalliser dans de l'alcool à 90°. Leur point de fusion est de 64°-65° :

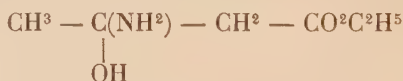
Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2831; N corrigé = 12 cm³ 7 à 20°; h-f = 736 mm.; 2° combustion. Subst. : 0 g. 1895; H²O = 0,1184; CO² = 0,5395; tr. : N o/o = 5,06; H o/o = 6,93; C o/o = 77,64; calc. pour C¹³H¹⁹O²N: N o/o = 4,98; H o/o = 6,76; C o/o = 77,86.

CHAPITRE IV

ACTION DES BASES SUR L'ÉTHÉR ACÉTYLACÉTIQUE

§ 1. — *Action de l'ammoniac* : β -aminocrotonate d'éthyle
 $\text{CH}^3 \cdot \text{C}(\text{NH}^2) = \text{CH} - \text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$.

Lorsqu'on fait passer un courant de gaz ammoniac sec dans de l'éther acétylacétique pur ou dissous dans l'éther et bien refroidi au-dessous de 0° on observe la formation d'une masse cristalline. Mais si on bouche le flacon et qu'on le laisse revenir à la température ordinaire, ces cristaux disparaissent et la solution se sépare en deux couches. Nous avons déjà dit pourquoi il faut attribuer à ce composé intermédiaire instable la formule :



Si on opère à la température ordinaire, il n'apparaît pas et l'on observe seulement un échauffement de la solution, qui se trouble et se sépare en deux couches. Après décantation on obtient dans les deux cas, à partir de la solution étherée et avec des rendements sensiblement quantitatifs, l'éther β -aminocrotonique bouillant à 94° - 95° sous 9 mm. Refroidi dans l'eau glacée il se prend en une masse cristalline fondant à 18° .

Nous rappellerons ici que Knœvenagel ⁽¹⁾ en effectuant ces réactions trouva « accidentellement » une forme fondant

(1) KNÖVENAGEL, *Ber.*, t. XXXII, p. 853 (1899).

à 32° qu'il n'a jamais pu reproduire directement. Nos expériences nous permettent d'écrire que :

1° L'ammoniac ne réagit plus immédiatement avec de l'éther acétylacétique contenant 90 o/o d'énol, mais seulement après un barbotage très prolongé, confirmant ainsi les expériences de Hantzsch et Dolfus ⁽¹⁾ sur l'absorption de l'ammoniac par l'éther acétylacétique fraîchement libéré de son sel de sodium à basse température. Le produit finalement obtenu est identique à celui préparé à partir de l'éther acétylacétique ordinaire. On ne peut donc pas penser que l'une des formes cristallines dérive de la forme cétonique de l'éther acétylacétique et l'autre de la forme énolique de celui-ci.

2° Les cristaux fondant à 32° peuvent être obtenus sûrement et autant de fois qu'on le désire, en versant dans de l'eau glacée fortement agitée la forme fondant à 18° et complètement liquéfiée au bain-marie à 50°. Ce n'est donc plus une forme accidentelle; mais, selon toute vraisemblance, le stéréoisomère de l'autre, comme l'avait déjà supposé Knœvenagel.

§ 2. — *Action de la méthylamine* β -méthylaminocrotonate d'éthyle $\text{CH}^3 - \text{C}(\text{NH} - \text{CH}^3) = \text{CH} - \text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$.

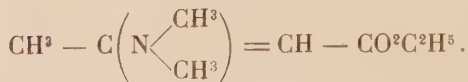
L'éther β -méthylaminocrotonique a déjà été préparé par Kuckert ⁽²⁾ selon le même procédé. C'est une huile très légèrement colorée en jaune, bouillant à 133° sous 50 mm., qui se prend en masse dans un mélange réfrigérant, mais redevient liquide à la température ordinaire.

Nous n'avons pas pu le transformer en un isomère à point de fusion plus élevé.

(¹) HANTZSCH et DOLFUS, *Ber.*, t. XXXV, p. 246 (1902).

(²) KUCKERT, *Ber.*, t. XVIII, p. 619 (1885).

§ 3. — *Action de la diméthylamine*
β-diméthylaminocrotonate d'éthyle :



On obtient de la même façon avec la diméthylamine l'éther *β*-diméthylaminocrotonique. C'est une huile légèrement colorée en jaune et bouillant à 135° sous 21 mm.

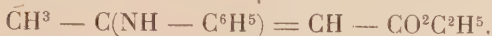
Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2030; N = 16 cm³ 25 à 20°; h-f = 737 mm.; 2° combustion. Subst. : 0 g. 1995; H²O = 0,1742; CO² = 0,4467; tr. : N 0/0 = 9,04; H 0/0 = 9,70; C 0/0 = 61,07; calc. pour C⁸H¹⁵O²N : N 0/0 = 8,91; H 0/0 = 9,55; C 0/0 = 61,14.

§ 4. — *Action de la diéthylamine.*

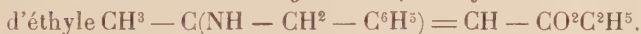
Alors que les bases précédemment expérimentées réagissent immédiatement avec l'éther acétylacétique la diéthylamine ne commence à réagir qu'après une quinzaine de jours de contact et il faut au moins trois semaines pour que la réaction soit complète. Cette préparation a été effectuée par Kuckert ⁽¹⁾ qui indique pour le point d'ébullition 160° sous 20 mm., nous avons trouvé 153° à la même pression.

Une différence aussi nette dans la façon de se comporter vis-à-vis de l'éther acétylacétique entre la diméthylamine et la diéthylamine est difficilement explicable. On ne saurait invoquer une variation de basicité de l'une à l'autre de ces amines, car l'aniline qui est certainement moins basique qu'elles, a complètement réagi en 24 heures, dans les mêmes conditions.

⁽¹⁾ KUCKERT, *loc. cit.*

§ 5. — *Action de l'aniline* β -anilinocrotonate d'éthyle

L'éther β -anilinocrotonique a été préparé par Conrad et Limpach ⁽¹⁾ et par Knorr ⁽²⁾ qui l'obtinrent en mélangeant de l'aniline et de l'éther acétylacétique. La séparation d'eau est complète au bout de 24 heures. La réaction peut être accélérée par chauffage au bain-marie. Ces auteurs n'ont pas distillé le produit qu'ils ont obtenu parce qu'il est très facilement décomposable par la chaleur. Toutefois en opérant sur de petites quantités à la fois et sous un très bon vide (1 mm. environ), nous avons pu distiller le produit brut sans décomposition appréciable. C'est une huile visqueuse, légèrement colorée en jaune et bouillant à 142°-145° sous 5 mm.

§ 6. — *Action de la benzylamine* β -benzylaminocrotonate

L'action de la benzylamine sur l'éther acétylacétique a été étudiée par Mohlaü ⁽³⁾ qui prépara les deux formes α et β de l'éther β -benzylaminocrotonique.

La première fond à 79°-80° elle s'obtient en versant lentement de la benzylamine dans la quantité équimoléculaire d'éther acétylacétique dissout dans quatre fois son poids d'éther ordinaire, de façon à éviter tout échauffement.

L'autre forme fond à 21°. Elle s'obtient en mélangeant brusquement de l'éther acétylacétique avec la quantité correspondante de benzylamine, le mélange s'échauffe fortement et la température atteint 70° à 90°. On termine l'opération au bain-marie en ajoutant un peu de carbonate de potassium pour faciliter la séparation d'eau. On reprend par

(1) CONRAD et LIMPACH, *Ber.*, t. XX, p. 944 (1887).

(2) MOHLAÜ, *Ber.*, t. XXVII, p. 3376 (1894).

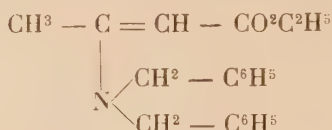
(3) KNORR et LIMPACH, *Ber.*, t. XX, p. 1397 (1887).

l'éther, on essore et on laisse cristalliser par évaporation du solvant.

Les deux formes se dissolvent facilement dans l'acide chlorhydrique étendu et froid. Mais la solution additionnée de chlorure de platine abandonne des cristaux de chloro-platinate de benzylamine.

§ 7. — Action de la dibenzylamine

β -dibenzylaminocrotonate d'éthyle :



A froid, même après plusieurs jours, le dibenzylamine ne réagit pas sur l'éther acétylacétique. Mais dès qu'on porte au bain-marie on voit la solution se troubler. Nous avons laissé 6 heures à cette température. Après refroidissement le contenu du ballon se prend en masse. Les cristaux obtenus sont extrêmement solubles dans l'alcool et insolubles dans la plupart des autres solvants usuels. Ils fondent à 110°-111°. C'est l'éther dibenzylamino-crotonique.

Analyses. — Subst. : 0 g. 2773; N = 11 cm³ 5 à 21°; h-f = 735,4 mm.; 2° combustion, Subst. : 0 g. 2144; H₂O = 0,1428; CO₂ = 0,5986; tr.; N o/o = 4,65; H o/o = 7,40; C o/o = 76,15; calc pour C²⁰H²³O²N : N o/o = 4,47; H o/o = 7,34; C o/o = 76,67.

Nota : Nous n'avons pas réussi à condenser la méthylaniline ni la diphenylamine avec l'éther acétylacétique.

CHAPITRE V

ACTION DES BASES SUR L'ÉTHÉR PROPIONYLACÉTIQUE

§ 1. — *Action de l'ammoniac.*

Ether γ -méthyl- β -aminocrotonique



A la température ordinaire, l'ammoniac ne semble pas réagir avec l'éther propionylacétique ; après 3/4 d'heure de barbotage il ne s'est manifesté aucun dégagement de chaleur, ni aucune séparation d'eau. En opérant dans la glace il se fait, comme dans le cas de l'éther acétylacétique, un abondant précipité. Si, lorsque la précipitation est terminée, on bouche le flacon et on laisse revenir lentement à la température ordinaire, le bouchon saute au bout de quelque temps et il se fait un abondant dégagement d'ammoniac, au cours duquel les cristaux disparaissent. A la fin on retrouve l'éther propionylacétique complètement inaltéré. Mais si l'on a eu soin de ficeler soigneusement le bouchon, la réaction se poursuit normalement, mais avec lenteur. Au bout de 48 heures, la plus grande partie des cristaux a disparu. Après 3 jours on décante la solution éthérée, on la sèche sur le sulfate de soude anhydre et on l'évapore au bain-marie. Le résidu huileux bout sans aucun point fixe de 82° à 107° sous 10 millimètres. Nous avons essayé une rectification, mais aucune fraction ne fournit des chiffres analytiques convenables.

En présence de ces résultats nous avons essayé d'opérer en

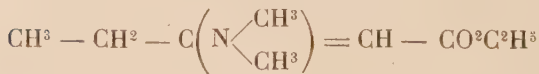
présence de nitrate d'ammonium comme l'avait préconisé Conrad et Epstein ⁽¹⁾ dans le cas de l'éther acétylacétique. Avec ce dernier la nécessité ne s'en faisait pas sentir, mais avec l'éther propionylacétique la présence de ce sel permet d'arriver à l'éther aminé cherché.

Dans une solution de 12 g. d'éther propionylacétique dissous dans deux fois son volume d'éther, on met en suspension 7 g. de nitrate d'ammoniac finement pulvérisé, puis on fait passer un courant de gaz ammoniac sec. Celui-ci s'absorbe beaucoup plus facilement; le sel minéral déliquescant forme bientôt une solution aqueuse inférieure. Après les traitements habituels le résidu éthéré bout sans laisser de résidu appréciable de 104° à 110° sous 10 mm. Une deuxième distillation permet d'isoler 11 g. d'une huile incolore, bouillant à 105°-108° sous 10 mm., qui est le γ -méthyl- β -aminocrotonate d'éthyle. Le rendement est de 91 o/o.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2305; N = 19 cm³ 5 à 16°; h-f = 753 mm.; 2° combustion. Subst. = 0 g. 1898; H²O = 0,1565; CO² = 0,4051; tr. : N o/o = 9,90; H o/o = 9,19; C o/o = 58,21; calc. pour C⁷H¹³O²N : N o/o = 9,78; H o/o = 9,09; C o/o = 58,74.

§ 2. — Action de la diméthylamine.

Ether γ -méthyl- β -diméthylaminocrotonique



Lorsqu'on fait passer un courant de diméthylamine dans une solution de 20 g. d'éther propionylacétique dans 20 g. d'éther ordinaire, il ne se fait pas de réaction apparente; la solution jaunit seulement. Mais si on conserve le mélange bien saturé dans un flacon soigneusement fermé, il apparaît au bout d'une dizaine de jours une petite quantité d'eau qui

(1) CONRAD et EPSTEIN, *loc cit.*

cesse rapidement d'augmenter. Nous avons mis en suspension dans le mélange quelques grammes de sulfate de soude préalablement calciné et nous avons gardé le tout pendant près de deux mois. Au bout de ce temps nous avons filtré la solution étherée et nous l'avons distillée. Après évaporation du solvant le résidu bout presque intégralement à 134° - 135° sous 21 mm. On obtient ainsi 17 g. 5 d'éther γ -méthyl- β -diméthylaminocrotonique, soit un rendement de : 65,5 o/o.

Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 2343 ; N = 17 cm³ 2 à 23^o ; h-f = 736 mm. 4 ; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 2190 ; H²O = 0,2004 ; CO² = 0,5022 ; tr. : N o/o = 8,20 ; H o/o = 10,10 ; C o/o = 62,54 ; calc. pour C⁹H¹²O²N : N o/o = 8,18 ; H o/o = 9,94 ; C o/o = 63,13.

§ 3. — *Action de la benzylamine.*

A la température ordinaire la benzylamine ne réagit pas avec la quantité équimoléculaire d'éther propionylacétique, le mélange se colore fortement, mais il ne se sépare pas d'eau. Si on porte au bain-marie la solution se trouble assez rapidement. Après trois heures de chauffage nous avons repris par l'éther et décanté la couche aqueuse. Le résidu étheré est visqueux, coloré en rouge-brun et ne cristallise pas. Nous n'avons pas essayé de le distiller. Ni l'hydrogénation catalytique, ni l'hydrogénation par l'amalgame d'aluminium ne nous ont permis de transformer ce produit brut en éther β -benzylamino-n. valérianique. Nous n'avons pas essayé la réduction complète par le sodium et l'alcool.

CHAPITRE VI

ACTION DES BASES SUR LES HOMOLOGUES DE L'ÉTHÉR PROPIONYLACÉTIQUE

Les résultats obtenus avec l'éther propionylacétique laissaient prévoir que nous allions rencontrer des difficultés croissantes avec les éthers acidylacétiques à acidyle plus lourd. Effectivement, l'ammoniac se condense assez mal avec l'éther butyrylacétique et la diméthylamine ne fournit plus de produits définis. Nous avons renoncé à expérimenter les homologues supérieurs. Nous avons reconnu plus tard, en étudiant au même point de vue l'éther benzoylacétique, que nous serions peut-être arrivé au but en prolongeant davantage sur les durées de contact.

Action de l'ammoniac sur l'éther butyrylacétique.

Ether γ -éthyl- β -aminocrotonique :



Un courant d'ammoniac dans la solution étherée d'éther butyrylacétique (20 g.) ne détermine aucune réaction apparente à la température ordinaire. Si on opère à 0°, on observe comme pour les termes précédents la formation d'un précipité blanc. Mais en revenant à la température ordinaire la plus grande partie de l'ammoniac absorbé se dégage, le contenu du flacon redevient liquide sans qu'il se soit séparé d'eau. Toutefois si on bouche solidement le flacon on constate que les cristaux disparaissent lentement et au bout d'une dizaine d'heures la solution commence à se troubler. Nous avons

gardé une semaine en contact, puis recueilli la solution éthérée par décantation. Celle-ci après évaporation du solvant laisse un résidu qui bout de 96° à 107° sous 10 mm. Dans une deuxième distillation, nous avons séparé les fractions 95° - 105° et 105° - 107° . La première donne pour le pourcentage d'azote un chiffre beaucoup trop faible. La seconde donne un résultat acceptable, elle pèse 7 g. 5, soit un rendement de 35 o/o.

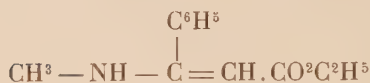
Dosage d'azote sur la fraction 105° - 107° /10 mm. (Dumas). — Subst. : 0 g. 2305 ; N = 19 cm³ 5 à 16° ; h f = 753 mm. ; tr. : N o/o = 9,90 ; calc pour $C^7H^{13}O^2$: N o/o = 9,78.

Un essai effectué en présence de nitrate d'ammoniac n'a pas donné de meilleurs rendements.

CHAPITRE VII

ACTION DE LA MÉTHYLAMINE SUR L'ÉTHÉR BENZOYLACÉTIQUE

Ether β -méthylaminocinnamique



L'action de l'ammoniac sec et des bases organiques sur l'éther benzoylacétique a déjà été étudiée par un grand nombre d'auteurs qui ont opéré avec les bases les plus diverses. Ils ont généralement obtenu l'amino-éther éthylénique attendu, sauf avec l'ammoniac. Ce dernier donne un produit d'addition solide même en opérant à la température ordinaire (1). Ce composé est soluble dans l'eau, un peu soluble dans l'alcool. Il peut être recristallisé dans ce solvant en belles paillettes brillantes fondant à 178° sans décomposition. C'est donc un corps très stable qui n'a aucune tendance à perdre de l'eau.

Nous avons préparé l'éther β méthylamino- β -phénylacrylique par action de la méthylamine sur une solution éthérée d'éther benzoylacétique. Goldschmidt (1) qui effectua cette condensation, constata que le produit d'addition qui se forme d'abord est assez stable et qu'il faut un temps assez long pour qu'il perde de l'eau, sans préciser davantage. Il analysa le produit brut sans l'avoir distillé. En fait, nous avons fait les remarques suivantes :

(1) GOLDSCHMIDT, *Ber.*, t. XXIX, p. 105 (1896).

1° Si on conserve le produit d'addition dans un flacon ouvert, il se décompose lentement en perdant de la méthylamine et l'on retrouve à la fin l'éther β -cétonique initial inaltéré.

2° Pour obtenir le produit attendu, il faut opérer dans un tube qu'on scelle après saturation par la méthylamine. A ce moment le tube est complètement plein d'un solide blanc cristallisé en belles paillettes, qui forment une masse compacte.

Après un mois d'abandon, son apparence est restée la même. Mais après trois mois, près de la moitié du solide a disparu. A partir de ce moment, la réaction semble s'accélérer, probablement par suite de la dissolution du solide dans le liquide. Enfin, après quatre mois, il ne reste pas traces des cristaux primitifs et le contenu du tube s'est séparé en deux couches. On conserve encore une semaine dans cet état. Puis on ouvre le tube et l'on décante la solution étherée surnageante. Celle-ci, lavée avec un peu d'eau, puis séchée sur le sulfate de soude est évaporée; le résidu est une huile colorée en jaune. Le rendement est quantitatif, si on admet qu'elle est entièrement constituée par de l'éther β -méthylaminocinnamique, ce qui n'est probablement pas le cas :

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2145; N = 11 cm³ 70 à 20°; h-f = 741 mm. 8; tr. : N o/o = 6,20; calc. pour C¹²H¹³O²N : N o/o = 6,82.

Nous avons essayé de distiller cette huile. Elle passe de 130° à 134° sous 2 mm. en laissant un résidu important. Une nouvelle rectification ne change pas le point d'ébullition et donne encore lieu à la formation d'un résidu important. Il se produit manifestement une décomposition, comme le montre d'ailleurs une analyse effectuée sur le produit distillé :

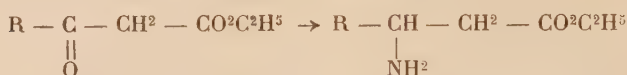
Dosage d'N (Dumas). — Subst. : 0 g. 2185; vol. d'N = 7 cm³ 7 à 20°; h-f = 741 mm. 8; tr. : N o/o = 4,00.

QUATRIÈME PARTIE

PASSAGE DES ÉTHERS β -CÉTONIQUES AUX ÉTHERS β -AMINÉS

GÉNÉRALITÉS

Il semblait *a priori* que le passage des éthers β -cétoniques aux éthers β -aminés suivant le schéma global :



dût se faire aisément par réduction ménagée de la double liaison des amino-éthers $\alpha\beta$ -éthyléniques décrits dans les précédents chapitres. L'hydrogénation catalytique et l'hydrogénation par l'amalgame d'aluminium paraissaient des méthodes tout indiquées. Des expériences préliminaires nous avaient montré que l'acide acrylique et le crotonate d'éthyle absorbaient très facilement l'hydrogène en présence de platine.

Nous pensions d'autre part que cette méthode nous permettrait, chaque fois que le corps mis en œuvre est connu sous les deux formes stéréo-isomères, de déterminer le *cis* et le *trans*, en considérant comme acquis, les résultats de certains auteurs ⁽¹⁾ d'après lesquels c'est l'isomère *cis* qui s'hydrogène le plus facilement.

Mais nos premiers essais qui portèrent naturellement sur l'éther β -aminocrotonique, facilement accessible, ne don-

⁽¹⁾ En particulier ceux de PAAL et SCHIEDEWITZ, *Ber.*, t. LX, p. 1222 (1927).

nèrent aucun résultat. Les deux formes de l'éther β -aminocrotonique (F. 32° ou F. 18°) sont complètement irréductibles par les méthodes catalytiques, quel que soit le catalyseur utilisé (noir de platine, platine ou palladium colloïdal, oxyde de platine d'Adams).

Les résultats demeurent les mêmes si on bloque la fonction aminée par acétylation. Des essais d'hydrogénation par l'amalgame d'aluminium furent également négatifs. La présence de la fonction aminée, déjoue donc toutes les prévisions.

D'autre part, nous avons constaté que l'éther diméthylaminocrotonique s'hydrogène catalytiquement avec une extrême facilité, tandis que l'éther diméthylamino-acrylique ne s'hydrogène pas du tout dans les mêmes conditions, même sous une pression de 3 kg. Les éthers γ -méthyl- β -amino-, et γ -méthyl- β -diméthylaminocrotonique se comportent comme les dérivés correspondants de l'éther acétylacétique. De plus, la nature du substituant à l'azote n'est pas indifférente, puisque l'éther méthylaminocrotonique ne s'hydrogène que très lentement et pour 50 o/o seulement, tandis que l'éther benzylaminocrotonique s'hydrogène lentement aussi, mais d'une façon complète. Il est difficile de donner une interprétation quelconque de ces résultats. Nous verrons plus loin, que des remarques analogues peuvent être faites pour les réductions par le sodium et l'alcool.

La préparation des β -amino-éthers saturés à fonction amine primaire, ne pouvait donc se faire par cette voie. Nous pensâmes alors opérer la réduction des oxymes des éthers β -cétoniques. Malheureusement l'oxyme de l'éther acétylacétique n'est pas un produit parfaitement défini. Préparée par Hantzsch ⁽¹⁾ Knorr et Reuter ⁽²⁾, Schiff ⁽³⁾ ces auteurs la décrivent comme une huile rouge indis-

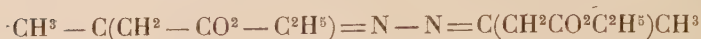
(¹) HANTZSCH, *Ber.*, t. XXIV, p. 495 (1891).

(²) KNORR et REUTER, *Ber.*, t. XXVII, p. 1169 (1892).

(³) SCHIFF, *Ber.*, t. XXVIII, p. 2731 (1893).

tillable et incristallisable. L'hydrogénation catalytique souvent si délicate était aléatoire, Gulewitsch ⁽¹⁾ l'a tentée sans succès. Nous n'eûmes pas plus de chance par l'emploi de l'amalgame d'aluminium.

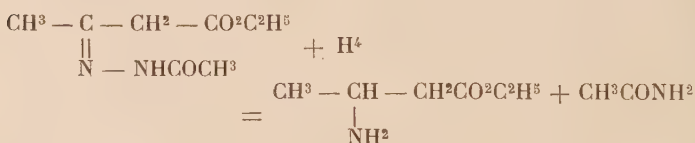
De même l'azine de l'éther acétylacétique



ne peut être réduit ni par l'hydrogène en présence de platine, ni par l'amalgame d'aluminium.

Enfin les phénylhydrazones ne sont pas transformés par la méthode catalytique; mais elles fournissent un résultat positif avec l'amalgame d'aluminium. Toutefois l'amino-éther obtenu est souillé par l'aniline qui se forme en même temps et dont il est à peu près complètement impossible de le débarrasser.

Finalement, c'est en substituant l'acétylhydrazine à la phénylhydrazine qu'il nous a été possible de préparer l'éther β -aminobutyrique et ses homologues en réduisant par l'amalgame d'aluminium les acétylhydrazones des éthers β -cétoniques correspondants :



Les rendements ne dépassent pas 50 à 60 o/o.

De tous les éthers acétylacétiques essayés, deux seulement nous ont donné une acétylhydrazone cristallisée et bien définie. Ce sont les éthers acétylacétiques et propionylacétiques. Les autres donnent, soit un produit solide mal défini (cas de l'éther formylacétique et de l'éther α -phénylformylacétique), soit une huile (cas de l'éther méthylformylacétique, de l'éther butyrylacétique et de ses homologues). Mais l'expérience montre qu'il n'est pas nécessaire d'isoler le produit hydrazo-

(¹) GULEWITSCH, *Ber.*, t. LVII, p. 1645 (1924).

nique. Il suffit, dans les cas où celui-ci ne peut être isolé à l'état pur, de traiter directement le mélange d'éther β -cétonique et d'acétylhydrazine, préparé depuis quelques heures, par l'amalgame d'aluminium pour obtenir l'amino-éther cherché. D'ailleurs, l'acétylhydrazine peut être remplacée par la benzoylhydrazine. On sait depuis les travaux de Curtius et Struve ⁽¹⁾ que la benzylhydrazone de l'éther acétylacétique ne peut être isolé, mais l'expérience nous a encore montré, qu'en soumettant le mélange des corps en question, à l'action de l'amalgame d'aluminium humide, on obtient l'éther β -aminé correspondant. Cette dernière voie est même la plus pratique pour la préparation des termes un peu élevés, pour lesquels l'acétamide ne se séparerait plus de l'amino-éther par fractionnement.

Purification des amino-éthers. — Les amino-éthers obtenus par réduction de leur composé hydrazonique peuvent être souillés par un peu d'acétamide entraînée. Pour obtenir des produits purs nous nous sommes adressé à une méthode extrêmement commode que nous avons empruntée à Cercez ⁽²⁾ qui l'utilisa pour la purification des éthers aminomaloniques. Elle consiste à traiter la base brute par une solution d'acide oxalique dans l'acétone. Il se fait un précipité très volumineux d'oxalate, facile à essorer et qu'on peut faire recristalliser le cas échéant. La régénération de l'amino-éther se fait au moyen d'une solution très froide de carbonate de potassium en présence d'éther qui dissout l'amino-éther libéré. La solution éthérée, séchée sur le sulfate de soude, est ensuite rectifiée. Cette opération fait toujours tomber un peu les rendements, à cause de l'extrême facilité avec laquelle se saponifient les β -amino-éthers. Mais le produit obtenu est très pur.

(1) CURTIUS et STRUVE, *J. f. prakt. ch.* (2), t. L, p. 295 (1894).

(2) CERCEZ, *Thèse de doctorat*, Lyon, 1929, p. 29.

Préparation de l'amalgame d'aluminium. — Il est commode de préparer l'amalgame d'aluminium dans le ballon où s'effectuera la réduction. A cet effet on pèse trois fois la quantité théoriquement nécessaire d'aluminium à feuille mince. On le coupe en menus morceaux qu'on place au fond du ballon. Ceux-ci sont d'abord soigneusement décapés avec une lessive de soude à 2 ou 3 o/o jusqu'à ce qu'il se produise un assez fort dégagement d'hydrogène. A ce moment, on décante la liqueur alcaline et on lave le métal deux ou trois fois avec de l'eau pure. Ensuite on le recouvre avec une solution de bichlorure à 2 o/o, dans laquelle on le laisse jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène soit assez abondant. Le liquide est alors décanté et l'amalgame lavé deux ou trois fois avec de l'eau pure. Il ne reste plus qu'à verser dans le ballon la solution alcoolique ou étherée du corps à réduire et à le surmonter d'un réfrigérant ascendant. Pour hydrogéner de petites quantités de matière il n'est pas nécessaire d'ajouter de l'eau, celle qui reste adhérente, après la dernière décantation suffit généralement. Si au contraire la quantité de produit est importante, on ajoute la quantité théorique d'eau. L'expérience montre qu'en évitant un gros excès d'eau la filtration ultérieure de l'alumine est plus facile.

Il faut remarquer que tous les échantillons d'aluminium ne conviennent pas aussi bien. Certains fournissent un amalgame d'une prodigieuse activité, d'autres donnent des amalgames pratiquement inertes. Quelques auteurs ont cherché à déterminer les causes de ces variations. Il semble résulter de leurs observations que des traces de fer ou de cuivre sont nuisibles ⁽¹⁾ et que l'épaisseur de la feuille d'aluminium a également son importance ⁽²⁾. Pour nous, nous avons utilisé de l'aluminium en feuilles de 2 à 3/10 mm. d'épaisseur, de provenances diverses, nous en tenant finalement à celui qui nous a donné les meilleurs résultats.

⁽¹⁾ MAZUREWITCH, *Bull.* [4], t. XXXVII, p. 1033 (1925).

⁽²⁾ Th. CHERCHEZ, *loc. cit.*

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION DES β -AMINO-ÉTHERS A FONCTION AMINE PRIMAIRE

§ 1. — *Essais effectués à partir des éthers β -aldéhydiques.*

Nous avons essayé de faire réagir l'acétylhydrazine sur les éthers aldéhydiques, mais nous n'avons pas réussi à obtenir des produits définis. L'hydrogénation par l'amalgame d'aluminium du mélange d'éther et d'acétylhydrazine ne nous a pas donné plus de satisfactions. Les produits obtenus sont résineux ou mal définis. Toutefois nous rapporterons l'opération que nous avons faite avec l'éther méthylformylacétique pour laquelle, nous avons pu mettre en évidence la formation d'une petite quantité d'éther β -amino- α -méthylpropionique.

En versant un mélange préparé depuis quelques heures de :

25 g. de méthylformylacétate d'éthyle,

15 g. d'acétylhydrazine dissous dans 100 cm³

d'alcool à 95°,

sur : 21 g. d'aluminium amalgamé,

on obtient après transformation complète de l'aluminium et essorage de l'alumine formée, une solution alcoolique à réaction alcaline. On la sèche sur le carbonate de potassium et on distille le solvant. Le résidu est une huile visqueuse qui ne cristallise pas. En le traitant par un léger excès d'acide oxalique dissout à saturation dans l'acétone, il se

fait immédiatement un abondant précipité blanc. On constate après essorage qu'il ne pèse que 6 g. 5. Traité par une solution de carbonate de potassium, en présence d'éther, il ne laisse qu'un faible résidu à réaction alcaline. Pour caractériser ce dernier nous l'avons dissout dans l'éther anhydre et nous avons fait traverser la solution par un courant d'acide chlorhydrique sec. Il se précipite une huile visqueuse, qui n'a aucune tendance à cristalliser. Nous avons prélevé une partie de cette huile que nous avons additionnée de chlorure de platine; le reste, dissous dans l'eau, a été soumis à l'évaporation au bain-marie.

Chloroplatinate de l'éther β -amino- α -méthylpropionique. — L'addition de chlorure de platine sur la fraction du chlorhydrate prélevée détermine immédiatement la précipitation d'un chloroplatinate jaune orangé, après recristallisation dans l'alcool absolu, un dosage de platine montre qu'il s'agit du chloroplatinate de l'éther β -amino- α -méthylpropionique.

Dosage de platine. — Pris : 0 g. 2676 ; Pt = 0 g. 0775 ; tr. : Pt o/o = 28,96 ; calc. pour $(C^6H^{13}O^2N, HCl)^2PtCl^4$: Pt o/o = 29,01.

Chlorhydrate de l'acide β -amino- α -méthylpropionique. — L'évaporation à sec de la solution aqueuse qui constitue la seconde portion du chlorhydrate fournit un corps solide blanc qui après recristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther se présente sous l'aspect d'aiguilles fondant à 130°. Un dosage de chlore confirme le résultat précédent : il s'agit du chlorhydrate de l'acide β -amino- α -méthylpropionique. Le poids de sel obtenu est de 2 g. 5.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 1666 ; $NO^3Ag N/10$ = 10 cm³ 05 ; $SCNNH^4 N/10$ = 1 cm³ 2 ; tr. : Cl o/o = 25,25 ; calc. pour $C^6H^9O^2N, HCl$: Cl o/o = 25,44.

§ 2. — β -aminobutyrate d'éthyle



En mélangeant :

26 g. d'éther acétylacétique,

et : 15 g. d'acétylhydrazine dissoute dans un peu d'alcool, on voit apparaître au bout d'une heure environ des cristaux dont le nombre augmente rapidement jusqu'à une prise en masse presque complète. On les essore et on les lave avec précaution avec un mélange à volumes égaux d'alcool et d'éther, puis avec de l'éther pur. On obtient ainsi 16 g. de fines aiguilles formant un feutre et constituées par l'acétylhydrazone de l'éther acétylacétique. Le rendement n'est que 43 o/o. Ces aiguilles fondent à 90°.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 1589 ; N = 21 cm³ 45 à 21°, h-f = 736 mm. ; tr. : N o/o = 15,20 ; calc. pour C⁸H¹⁴O³N² : N o/o = 15,05.

Cette acétylhydrazone est assez soluble dans l'alcool presque complètement insoluble dans l'éther. Elle ne se conserve pas longtemps sans altération, car elle se transforme en pyrazolone avec élimination d'acétate d'éthyle.

Pour obtenir l'éther β -aminobutyrique nous avons traité l'acétylhydrazone précédente par l'amalgame d'aluminium, en opérant sur les quantités suivantes :

35 g. d'acétylhydrazone en solution alcoolique à 95°,

22 g. d'amalgame d'aluminium.

L'alcool servant de solvant doit être en quantité suffisante pour recouvrir tout l'amalgame. Après traitement complet, on obtient à la rectification :

1° Une fraction de tête peu importante passant de 40° à 73° sous 23 mm.

2° 13 g. d'une huile basique bouillant à 74°-75° sous 23 mm.

3° Un résidu d'acétamide qui cristallise.

Une deuxième distillation de la fraction principale fournit 12 g. 5 d'éther β -aminobutyrique pur bouillant à 68°-

69°/17 mm. Cet éther a déjà été décrit par Fischer (1). Nous en avons préparé quelques dérivés qui n'étaient pas signalés dans la littérature.

Picrate. — Le picrate précipite immédiatement en additionnant l'amino-éther d'une solution d'acide picrique dans l'alcool. Il fond à 147°-148°.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 1505 vol. d'N = 21 cm³ 30 à 21°, h-f = 730 mm. 5 ; tr. : N o/o = 15,74 ; calc. pour C⁶H¹³O²N, C⁶H²(NO²)³OH ; N o/o = 15,55.

Chloroplatinate. — Nous avons d'abord essayé de préparer le chlorhydrate au moyen d'un courant d'acide chlorhydrique sec à travers la solution de β-aminobutyrate d'éthyle dans l'éther absolu. Mais nous n'avons obtenu qu'une huile incristallisable. Celle-ci additionnée de chlorure de platine, abandonne au bout de quelques heures de fines aiguilles jaune orangé de chloroplatinate.

Dosage de platine. — Subst. : 0 g. 1122 ; Pt = 0 g. 0321 ; Pt o/o = 28,6 ; calc. pour (C⁶H¹³O²N, HCl)²PtCl⁴ : Pt o/o = 29,0.

Ce chloroplatinate ainsi que la plupart de ceux que nous avons obtenus se décomposent quand on veut en prendre le point de fusion.

Oxalate neutre. — En traitant l'éther β-aminobutyrique par la quantité calculée d'acide oxalique en solution acétonique, on obtient un précipité volumineux d'oxalate qu'il est assez difficile de faire recristalliser. Son point de fusion n'est pas nette aux environs de 88°-90°, le sel paraissant subir une dissociation sous l'action de la chaleur.

Dosage d'N (Dumas). — Subst. : 0 g. 1825, N = 12 cm³ à 21°, h-f = 740 mm. ; tr. : N o/o = 7,74 ; calc. pour 2C⁶H¹³O²N.C²O⁴H² : N o/o = 7,95.

Phénylurée. — La phénylurée s'obtient en mélangeant des quantités équimoléculaires de β-aminobutyrate d'éthyle et d'isocyanate de phényle respectivement dissous dans un peu

(1) E. FISCHER, *Ber.*, t. XXXIV, p. 144 (1901).

de benzène sec. On voit se former progressivement un précipité microcristallin et après une dizaine d'heures la précipitation est terminée. Le produit brut fond à 106° ; après recristallisation dans de l'alcool à 95° étendu de son volume d'eau, il fond à 110° .

Dosage d'N (Dumas). — Subst. : 0 g. 2206; N = 22 cm³ 95 à 23° ; h-f = 732 mm. 4; tr. : N o/o = 11,5; calc. pour C¹³H¹⁸O³N² : N o/o = 11,2.

La phénylurée de l'éther β -aminobutyrique est insoluble dans l'eau, le benzène et l'éther, peu soluble dans l'alcool froid, soluble à chaud.

§ 3. — β -amino-n-valérate d'éthyle
 $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}(\text{NH}^2) - \text{CH}^2 - \text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$.

Pour préparer le β -amino-valérate d'éthyle, nous avons préparé d'abord l'acétylhydrazone de l'éther propionylacétique, de la même manière que le dérivé correspondant de l'éther acétylacétique. Le rendement est le même, le corps obtenu fond à 93° environ :

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 1975; N = 25 cm³ 20 à 21° ; h-f = 730 mm.; tr. : N o/o = 14,23; calc. pour C⁹H¹⁶O³N² : N o/o = 14,00.

En réduisant :

25 g. d'acétylhydrazone
 par : 15 g. d'amalgame d'aluminium
 on obtient 9 g. 8 d'éther β -amino-n-valérique bouillant à 83° - 84° sous 17 mm., soit un rendement de 54 o/o.

Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 2625, N = 22 cm³ 4 à 16° ; h-f = 735 mm. 5; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 2275; H²O = 0,2141; CO² = 0,4787; tr. : N o/o = 9,75; H o/o = 10,57; C o/o = 57,39; calc. pour C⁷H¹⁵O³N : N o/o = 9,65; H o/o = 10,34; C o/o = 57,93.

Chloroplatinate. — Le chlorhydrate obtenu par barbot-

tage de l'acide chlorhydrique sec dans la solution éthérée de l'amino-éther est une huile visqueuse. En ajoutant à celle-ci du chlorure de platine dissout dans le moins d'eau possible, le chloroplatinate précipite presque immédiatement en petites paillettes jaune orangé.

Dosage de platine. — Subst. : 0 g. 1425 ; Pt = 0 g. 0396 ; tr. : Pt 0/0 = 27,62 ; calc. pour $(C^7H^{15}O^2N, HCl)^2PtCl^4$: Pt 0/0 = 27,85.

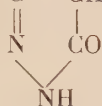
Ayant perdu accidentellement ce qui nous restait de substance nous n'avons pas pu en préparer d'autres dérivés.

§ 4. — *β-amino-caproate d'éthyle*
 $CH^3 - CH^2CH^2 - CH(NH^2) - CH^2 - CO^2C^2H^5.$

Dans la préparation du *β*-amino-caproate d'éthyle, il ne nous a pas été possible d'isoler l'acétylhydrazone de l'éther butyrylacétique. Quand on mélange :

12 g. d'acétylhydrazine dissoute dans de l'alcool
 avec : 25 g. d'éther butyrylacétique.
 On n'observe pas de réaction spontanée. Après l'évaporation du solvant on obtient une huile visqueuse qui ne cristallise partiellement qu'après un séjour très prolongé dans un dessiccateur à acide sulfurique. En essorant cette mixture on obtient 11 g. 5 de cristaux légèrement jaunes et fondant à 60°. Le filtrat abandonné dans les mêmes conditions donne encore au bout de quelques jours 6 g. 5 de cristaux collants qui fondent à 125°. Le point de fusion des cristaux provenant de ces fractionnements s'élève par des lavages à l'éther et à la ligroïne. Finalement après recristallisation dans l'eau bouillante ils conduisent à un produit unique fondant à 206°. La solution alcoolique de ce dernier donne une coloration rouge-sang avec le chlorure ferrique, la solution aqueuse tiède donne une précipitation accompagnée de réduction avec le nitrate d'argent ammoniacal. Ce sont là,

les caractères des pyrazolones. L'analyse montre en effet qu'il s'agit de la 3-propylpyrazolone, produit de cyclisation de l'acétylhydrazone :



Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 1955 ; N = 39 cm³ 3 à 24^o ; h-f = 731 mm. ; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 2483 ; H²O = 0,1752 ; CO² = 0,5131 ; tr. : N o/o = 22,20 ; H o/o = 7,83 ; C o/o = 56,35 ; calc. pour C⁶H¹⁰ON² : N o/o = 22,20 ; H o/o = 7,93, C o/o = 57,10.

Cependant la préparation de l'éther β-amino-caproïque se fait avec un rendement de 48 o/o en traitant par l'amalgame d'aluminium un mélange de butyrylacétate d'éthyle et d'acétylhydrazine préparé depuis la veille, c'est une huile basique, incolore, bouillant à 102^o-104^o sous 25 mm.

Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 2958 ; N = 24 cm³ 4 à 28^o ; h-f = 728 mm. ; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 2470 ; H²O = 0,2400 ; CO² = 0,5406 ; tr. : N o/o = 9,01 ; H o/o = 10,79 ; C o/o = 59,70 ; calc. pour C⁸H¹⁷O²N : N o/o = 8,80 ; H o/o = 10,69 ; C o/o = 60,35.

Remarque. — En opérant de la même manière avec la benzoylhydrazine, nous avons obtenu un rendement de 57 o/o. Le point d'ébullition était de 103^o-105^o sous 25 mm. et le dosage d'azote semble montrer que le premier produit devait être souillé d'un peu d'acétamide.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2160 ; vol. d'N = 16 cm³ 4 à 15^o ; h-f = 735 mm. 5 ; tr. : N o/o = 8,70.

Chloroplatinate. — Le chlorhydrate se présentant encore sous l'aspect huileux, nous l'avons transformé en chloroplatinate. Celui-ci précipite instantanément. Il cristallise dans le benzène bouillant en belles paillettes jaune d'or. Il se décompose sans fondre.

Dosage de platine. — Subst. : 0 g. 0743 ; Pt = 0 g. 0197 ; tr. : Pt o/o = 26,5 ; calc. pour (C⁸H¹⁷O²N, HCl)²PtCl⁴ : Pt o/o = 26,8.

Oxalate. — L'oxalate neutre précipite immédiatement quand on mélange en quantités calculées le β -aminocaproate d'éthyle avec une solution acétonique d'acide oxalique. On peut le faire recristalliser dans un mélange de benzène et d'alcool. Son point de fusion est assez mal défini par suite d'une dissociation très sensible sous l'action de la chaleur. La fusion instantanée a lieu vers 155^0 , mais il se ramollit déjà vers 130^0 par chauffage progressif.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 1714; N = 10 cm³ 6 à 20^0 ; h-f = 728 mm. 5; tr. : N o/o = 6,91; calc. pour $2C^8H^{17}O^2N$, $C^2O^4H^2$: N o/o = 6,88.

L'épuisement de notre matière première ne nous a pas permis de préparer la phénylurée de cet amino-éther.

§ 5. — β -amino-caprylate d'éthyle



Cette préparation a été faite en utilisant la benzylhydrazine. Nous avons versé le mélange (préparé depuis 48 heures)

de : 10 g. d'éther caproylacétique

et 8 g. de benzoylhydrazine dissous dans de l'alcool à 95^0 sur :

13 g. d'amalgame d'aluminium humide.

Après les traitements habituels, on obtient 6 g. 5 d'une huile incolore, à réaction basique, bouillant de 126^0 à 135^0 sous 28 mm.; soit un rendement brut de 65 o/o. Après régénération de son oxalate, l'éther β -aminocaprylique bout très bien à 132^0 - 133^0 sous 25 mm.

Analyse. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 2300; N = 15 cm³ 55 à 20^0 ; h-f = 728 mm. 5; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 1070; H^2O = 0,1099; CO^2 = 0,2538; tr. : N o/o = 7,55; H o/o = 11,41; C o/o = 64,68; calc. pour $C^{10}H^{21}O^2N$: N o/o = 7,48; H o/o = 11,23; C o/o = 64,17.

Chloroplatinate. — Le chloroplatinate se prépare comme tous les précédents, après recristallisation dans l'alcool à 95° il se présente sous la forme de petites paillettes jaunes.

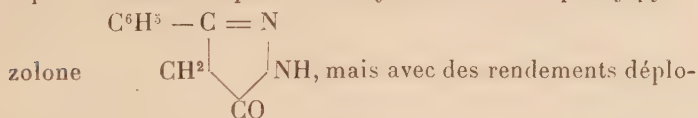
Dosage de Pt. — Subst. : 0 g. 1123 ; Pt = 0 g. 0277 ; tr. : Pt 0/o = 24,6 ; cal. pour $(C^{10}H^{21}O^2N, HCl)^2PtCl_4$: Pt 0/o = 24,8.

Phénylurée. — La phénylurée de l'éther β -aminocaprylique se prépare en mélangeant en quantité équimoléculaire le β -amino-éther et l'isocyanate de phényle, respectivement dissous dans un peu d'éther absolu. Ce dérivé fond à 114°.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 1705 ; N = 14 cm³ à 20° ; h-f = 728 mm. 5 ; 2° combustion. Subst. : 0 g. 1475 ; H²O = 0,1135 ; CO² = 0,3594 ; tr. : N 0/o = 9,29 ; H 0/o = 8,54 ; C 0/o = 66,45 ; calc. pour $C^{17}H^{26}O^3N$: N 0/o = 9,15 ; H 0/o = 8,49 ; C 0/o = 66,66.

§ 6. — Essai de préparation de l'éther β -aminohydrocinnamique.

Nous avons essayé de répéter les réactions précédentes sur l'éther benzoylacétique. L'acétylhydrazone correspondante ne peut être isolé. Comme dans le cas de l'éther butyrylacétique on obtient le produit de cyclisation : la 3-phénylpyrazolone



zolone

L'expérience a porté sur :

5 g. de benzoylacétate d'éthyle

et 1 g. 9 d'acétylhydrazine,

respectivement dissout dans quelques centimètres cubes d'alcool à 95°.

Le mélange s'effectue sans aucun dégagement de chaleur. Rien ne cristallise, même après plusieurs jours de contact, l'évaporation du solvant abandonne une huile jaune très

visqueuse, qui cristallise partiellement après un séjour prolongé dans un dessiccateur à acide sulfurique. L'essorage fournit 1 g. de cristaux insolubles dans l'éther, très peu solubles dans l'alcool froid et qui fondent à 236° après recristallisation dans l'alcool bouillant; ce sont les caractères de la 3-phénylpyrazolone décrite par Curtius (1).

L'essai d'hydrogénation directe du mélange de benzoyl-acétate d'éthyle et d'acétylhydrazine ne nous a pas permis d'isoler l'éther β -amino-hydrocinnamique attendu. Le produit de la réaction est une huile visqueuse qui, traitée par une solution acétonique d'acide oxalique, nous a donné un précipité d'oxalate d'ammonium et un faible résidu visqueux qui bout à 118°-119° sous 1 mm. environ. Ce produit ne contient plus d'azote. Chauffé avec de la potasse aqueuse il finit par entrer en solution, cette dernière acidifiée par de l'acide chlorhydrique abandonne de petits cristaux fondant à 131°-132°. Or, l'acide cinnamique fond à 133° et le mélange des deux corps fond à 132°-133°. L'éther bouillant à 118°-119° sous 1 mm. était donc vraisemblablement de l'éther β -oxyphénylpropionique provenant d'une réduction de l'éther benzoylacétique n'ayant pas réagi (la littérature indique 135° sous 9 mm. pour le point d'ébullition de l'éther β -oxyphénylpropionique).

(1) CURTIUS, *J. f. prakt. ch.* (2), 50, 515 (1894).

CHAPITRE II

PRÉPARATION DES β -AMINO ÉTHERS ALCOYLÉS A L'AZOTE

Nous avons déjà exposé dans les généralités de cette troisième partie les particularités que présentent les β -amino-éthers $\alpha\beta$ -éthyléniques vis-à-vis de l'hydrogénation catalytique. Précisons, qu'à l'exception du β -diméthylamino- α -phénylacrylate d'éthyle, nous n'avons pas réussi à hydrogéner les éthers aminoacryliques. Seuls, les éthers dialcoylaminocrotonique et benzylaminocrotonique ⁽¹⁾ ainsi que l'éther γ -méthyl- β -diméthylaminocrotonique, peuvent être réduits aisément. Le nombre des β -amino-éthers alcoylés à l'azote susceptibles d'être préparés par cette méthode est donc très limité, puisqu'à partir de l'éther valérylacétique les amines secondaires ne se condensent plus avec les éthers β -cétoniques.

Pour réaliser ces hydrogénations catalytiques, nous avons d'abord essayé d'employer le platine et le palladium colloïdal ⁽¹⁾ mais, outre que ces catalyseurs se sont montrés peu énergiques, la nécessité où l'on se trouve de faire flocculer le métal, pour isoler le produit de la réaction, conduit à la destruction de la fonction éther-sel. Après différents essais nous nous sommes arrêtés à la méthode d'Adams ⁽²⁾ qui utilise l'oxyde de platine. Ce catalyseur est d'une préparation aisée, il présente une activité constante et paraît doué d'une

⁽¹⁾ PAAL, *Ber.*, t. XXXVII, p. 124 (1904) et SKITA, *Ber.*, t. XLII, p. 1630 (1909).

⁽²⁾ ADAMS, *Organic Syntheses*, t. VIII, p. 10.

grande robustesse vis-à-vis des poisons qui se trouvent presque toujours dans l'atmosphère des laboratoires.

Préparation et emploi du catalyseur. — Dans une capsule de porcelaine ou de pyrex on prépare une solution de 3 g. 5 de chlorure de platine du commerce dans 10 cm³ d'eau, on ajoute 35 g. de nitrate de sodium pur.

Le mélange est évaporé à sec sous une petite flamme en agitant constamment. La température atteint progressivement 350° au bout de 10 minutes et la masse entre en fusion. On voit apparaître un précipité d'oxyde de platine en même temps qu'il se dégage des vapeurs d'oxyde d'azote. Durant cette partie de la préparation, il se fait souvent une mousse qui tend à déborder; il faut agiter constamment et diriger une petite flamme additionnelle sur les parois de la capsule. On augmente progressivement le chauffage et au bout de 20 minutes environ la température doit être de 500°-550°. A ce moment le dégagement d'azote a pratiquement cessé. La température est maintenue à ce point pendant environ 30 minutes. Cette température est la plus favorable pour avoir un catalyseur d'activité maxima. Elle est généralement atteinte par l'emploi d'un bec Bunsen ouvert aussi grand que possible. L'usage d'un thermomètre est inutile. On laisse refroidir la masse et on la reprend par l'eau. Le précipité d'oxyde tombe au fond de la solution et doit être lavé plusieurs fois par décantation, puis on le lave sur le filtre jusqu'à ce qu'il ne contienne plus pratiquement de nitrate de soude. Il arrive quelquefois si l'on n'a pas chauffé assez longtemps que le précipité prenne partiellement l'état colloïdal et passe à travers le filtre. Dans ce cas il ne faut pas prolonger les lavages et l'activité du catalyseur est un peu diminuée.

Les réductions catalytiques s'effectuent avec un poids de catalyseur qui est environ le 1/50^e du poids de substance à réduire. L'influence du solvant n'est pas négligeable. C'est dans l'alcool que nous avons observé les hydrogénations les

plus rapides et les plus complètes. L'appareil est très simple, nous l'avons réalisé avec des moyens de fortune. Il se compose d'un gazomètre en verre gradué, relié, d'une part, à un flacon plein d'eau, placé à 1 m. 50 environ au-dessus de l'appareil de façon à produire une légère surpression, d'autre part, à une fiole contenant le catalyseur et le corps à réduire. Celle-ci est soumise à une agitation mécanique assez intense. L'absorption est suivie sur la graduation du gazomètre; quand elle a cessé, le platine se décante très facilement, le solvant est chassé et le résidu rectifié.

Après un premier emploi l'oxyde de platine est naturellement réduit à l'état métallique sous la forme d'une poudre noire, très différente d'aspect du noir de platine proprement dit. En ce dernier état, le catalyseur n'a rien perdu de son activité et il peut servir à un assez grand nombre d'opérations, à condition de le laver soigneusement avec de l'alcool d'abord, avec de l'éther ensuite et de le faire sécher à l'air, après chaque usage.

§ 1. — *Ether β -diméthylamino- α -phénylpropionique*
 $(\text{CH}^3)^2\text{N} - \text{CH}^2 - \text{CH}(\text{C}^6\text{H}^5) - \text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5.$

Nous n'avons pas pu isoler cet éther à l'état de pureté, mais nous avons caractérisé sa formation par son chlorhydrate.

6 g. d'éther diméthylamino α -phénylacrylique dissous dans un peu d'alcool sont placés dans le flacon de l'appareil à hydrogéner en présence de 0 g. 5 de catalyseur environ. L'absorption d'hydrogène est très lente, mais régulière pendant la première heure au bout de laquelle 400 cm³ d'hydrogène ont été absorbés. A partir de ce moment la réaction s'étant notablement ralentie nous avons réactivé le catalyseur par décantation, lavages et séchage à l'air. Au bout de deux heures, 650 cm³ ont été absorbés, la quantité théorique étant

de 610 cm³. L'huile recueillie après évaporation du solvant bout mal de 137° à 147° sous 13 mm. Dans une deuxième distillation nous avons isolé la fraction 142°-147° sous 15 mm. Cette dernière donne de mauvaises analyses, en particulier le chiffre d'azote est trop faible.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2030; N = 20 cm³ 2 à 20°; h-f = 737 mm. 2; tr. : N o/o = 5,12; calc. pour C¹³H¹⁹O²N : N o/o = 6,33.

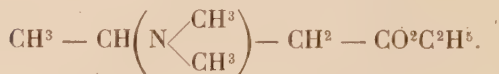
Cependant le chlorhydrate montre que cette huile est constituée pour la majeure partie par l'amino-éther attendu.

Chlorhydrate. — Le chlorhydrate précipite immédiatement de la solution étherée de l'huile précédente, sous l'action d'un courant d'acide chlorhydrique sec, avec un rendement de 70 o/o. Le point de fusion instantanée est 150°-151°.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 3190; NO³Ag N/10 = 20 cm³; SCNNH⁴ N/10 = 7 cm³ 7; tr. : Cl o/o = 13,68; calc. pour C¹³H¹⁹O²N, HCl : Cl o/o = 13,78.

Nous n'avions pas assez de produit pour essayer avec succès une régénération de l'amino-éther à partir de son chlorhydrate.

§ 2. — Ether β-diméthylaminobutyrique



L'éther diméthylaminobutyrique se prépare très aisément à partir du diméthylamino-crotonate d'éthyle. L'absorption d'hydrogène est rapide et le rendement est de 90 o/o. En 30 minutes, 10 g. d'éther diméthyl-aminocrotonique absorbent les 1.500 cm³ d'hydrogène nécessaires pour saturer la double liaison. L'éther diméthylamino-butyrique bout à 81°5 sous 21 mm.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2285; N = 18 cm³ 20 à 21°; h-f = 731 mm.; 2° combustion. Subst. : 0 g. 2147; H²O = 0,2089;

$\text{CO}^2 = 0,4734$; tr. : N o/o = 8,89 ; H o/o = 10,81 ; C o/o = 60,14 ;
 calc. pour $\text{C}^8\text{H}^{17}\text{O}^2\text{N}$: N o/o = 8,80 ; H o/o = 10,69 ; C o/o = 60,37.

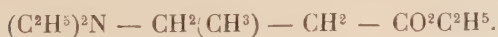
Chloroplatinate. — La solution étherée de l'amino-éther précipite immédiatement sous l'action d'un courant d'acide chlorhydrique sec. Mais le chlorhydrate obtenu est tellement hygroscopique qu'il n'est pas maniable. Nous l'avons transformé en chloroplatinate. Après cristallisation dans l'alcool à 95° , celui-ci se présente sous la forme de petits cristaux orangés assez solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool.

Dosage de platine. — Subst. : 0 g. 2339 ; Pt = 0 g. 0624 ; tr. : Pt o/o : 26,66 ; calc. pour $(\text{C}^8\text{H}^{17}\text{O}^2\text{N}, \text{HCl})^2$; PtCl^4 : Pt o/o = 26,77.

Chlorhydrate de l'amino-acide. — Nous avons d'abord essayé de préparer l'amino-acide à l'état libre par ébullition de l'amino-éther avec de l'eau jusqu'à réaction neutre, ce qui demande environ 8 heures, puis évaporation à sec de la solution aqueuse. Mais l'amino-acide est trop hygroscopique pour qu'on puisse l'analyser. Nous l'avons repris par une solution diluée d'acide chlorhydrique et nous avons de nouveau évaporé à sec. On a fait cristalliser la masse dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre. Le chlorhydrate est très soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et le benzène. Son point de fusion, instantanée est de 136° - 137° , mais par chauffage progressif il fond déjà à 125° .

Dosage de chlore (Volhard). — Subs. : 0 g. 2240 ; NO^3Ag N/10 = 13 cm³ 70 ; SCNNH^4 N/10 = 0 cm³ 4 ; tr. : Cl o/o = 20,99 ; calc. pour $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{O}^2\text{N}$, HCl : Cl o/o = 21,19.

§ 3. — β -Diéthylaminobutyrate d'éthyle



L'hydrogénation catalytique de l'éther diéthylaminocrotonique se fait également très bien. A partir de 55 g. de cet

éther on obtient 51 g. d'éther diéthylaminobutyrique bouillant à 98° sous mm.

Dosage d'N (Dumas). — Subst. : 0 g. 2187; N = 14 cm³ 65 à 22°; h-f = 741 mm.; tr. : N o/o = 7,57; calc. pour C¹⁰H²¹O²N : N o/o = 7,48.

Chloroplatinate. — Le chlorhydrate étant une huile visqueuse, nous avons préparé le chloroplatinate. Celui-ci se décompose bien avant de fondre. On peut toutefois lui assigner un point de décomposition instantanée aux environs de 170°.

Dosage de platine. — Subst. : 0 g. 2177, Pt = 0 g. 054; tr. : Pt : o/o = 24,8; calc. pour (C¹⁰H²¹O²N, HCl)² PtCl⁴ : Pt o/o = 24,60.

Chlorhydrate de l'amino-acide. — Nous avons d'abord essayé d'obtenir l'amino-acide libre, mais la saponification aqueuse est très longue. Il faut chauffer à reflux pendant au moins 12 heures pour arriver à la réaction sensiblement neutre. Après évaporation de l'eau, on obtient un produit collant, très hygroscopique, qu'on ne peut pas songer à analyser. Nous avons donc préparé tout simplement le chlorhydrate de l'amino-acide en chauffant pendant deux heures une solution aqueuse de chlorhydrate de l'amino-éther, qu'on évapore ensuite à sec.

Dosage de chlore. — Subst. : 0 g. 2215; NO³Ag N/10 = 14 cm³; SCNNH⁴ N/10 = 2 cm³ 80; tr. Cl o/o = 18,00; calc. pour C⁸H¹⁷O²N, HCl : Cl o/o = 18,15.

§ 4. — *β-Benzylamino-butyrate d'éthyle*



Nous avons hydrogéné successivement la forme α (F. : 79°-80°) et la forme β (F. : 21°). Nous n'avons pas observé que l'une s'hydrogénât plus rapidement que l'autre. Pour toutes deux, l'absorption est assez lente, mais parfaitement régulière. On peut l'activer, en plaçant une petite flamme sous le

flacon en mouvement de l'appareil à hydrogénation. L'éther β -benzylaminobutyrique bout à 172° - 174° sous 24 mm. Il reste un peu de résines comme résidu de distillation.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2139 ; N = 12 cm^3 05 à 19° ; h-f = 743 mm. ; tr. : N o/o = 6,45 ; calc. pour $\text{C}^{13}\text{H}^{10}\text{O}^2\text{N}$: N o/o = 6,33.

Chlorhydrate. — Le chlorhydrate précipite immédiatement sous l'action d'un courant d'acide chlorhydrique sec. Après recristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther absolus, il fond à 112° - 114° , mais donne des chiffres un peu élevés pour le pourcentage de chlore :

Dosage de chlore. — Subst. : 0 g. 2466 ; $\text{NO}^3\text{Ag N}/10 = 12 \text{ cm}^3$; $\text{SCNNH}^4 \text{ N}/10 = 2 \text{ cm}^3$ 2 ; tr. : Cl o/o = 14,10 ; calc. pour $\text{C}^{13}\text{H}^{10}\text{O}^2\text{N}$, ClH : Cl o/o = 13,78.

Chloroplatinate. — En dissolvant ce chlorhydrate dans le moins d'eau possible on obtient un précipité par l'addition de chlorure de platine.

Dosage de platine. — Subst. : 0 g. 2251 ; Pt = 0 g. 0519 ; tr. : Pt o/o = 23,0 ; calc. pour $(\text{C}^{13}\text{H}^{10}\text{O}^2\text{N}, \text{ClH})^2\text{PtCl}^4$: Pt o/o = 22,78.

Acide β -benzylaminobutyrique. — Quoiqu'insoluble dans l'eau, l'éther benzylaminobutyrique entre en solution après trois heures de chauffage au bain-marie. Après ce temps avons encore chauffé trois heures à reflux. La solution est restée encore légèrement alcaline ; mais par évaporation à sec, elle donne l'acide β -benzylaminobutyrique avec un rendement quantitatif. Celui-ci recristallise en petits cristaux blancs d'un mélange d'alcool et d'éther. Il fond assez mal. Toutefois, par projection sur le bloc Maquenne on peut lui assigner un point de fusion aux environs de 191° .

Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 1992 ; N = 12 cm^3 3 à 25° ; h-f = 733 mm. 6 ; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 1716 ; $\text{H}^2\text{O} = 0,1256$; $\text{CO}^2 = 0,4317$; tr. : N o/o = 7,00 ; H o/o = 8,13 ; C o/o = 68,61 ; calc. pour $\text{C}^{11}\text{H}^{15}\text{O}^2\text{N}$: N o/o = 7,25 ; H o/o = 7,75 ; C o/o = 68,39.

§ 5. — *β*-dibenzylaminobutyrate d'éthyle
 $(C^6H^5.CH^2)^2N - CH(CH^3) - CH^2 - CO^2C^2H^5$.

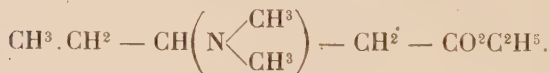
Le *β*-dibenzylaminocrotonate d'éthyle étant peu soluble dans l'alcool nous l'avons dissous dans l'alcool bouillant et nous avons porté immédiatement la solution dans l'appareil à hydrogénation. Dans ces conditions l'absorption d'hydrogène est d'une extraordinaire rapidité. Elle se poursuit jusqu'à la fin à une allure assez vive et très régulière. Le *β*-dibenzylaminobutyrate d'éthyle s'obtient ainsi avec un rendement de 82 o/o. C'est une huile très visqueuse bouillant à 195°-200° sous 3 mm. et légèrement colorée en jaune. Au-dessus de 5 mm. de pression il n'est pas possible de la distiller sans décomposition.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2727 ; N = 10 cm³ g à 19°, h-f = 744 mm. 2 ; tr. : N o/o = 4,57 ; calc. pour $C^{20}H^{25}O^2N$: N o/o = 4,50.

Chloroplatinate. — Le chlorhydrate ayant l'aspect huileux, nous l'avons transformé en chloroplatinate.

Dosage de platine. — Subst. : 0 g. 2057 ; Pt = 0 g. 0389 ; tr. : Pt o/o = 18,91 ; calc. pour $(C^{20}H^{25}O^2HCl)^2PtCl_4$: Pt o/o = 18,89.

§ 6. — *β*-diméthylamino-*n*.valérate d'éthyle :



Cet amino-éther se prépare facilement à partir du *γ*-méthyl-*β*-diméthylaminocrotonate d'éthyle. Toutefois nous avons remarqué que la vitesse d'hydrogénation est plus faible qu'avec l'éther diméthylaminocrotonique. Pour hydrogéner 13 g. de base éthylénique, il a fallu avec un catalyseur neuf 1 h. 20 pour absorber 1.400 cm³ d'hydrogène. L'éther *β*-diméthylamino-*n*.valérique s'obtient avec un rendement

dé 90 o/o. C'est une huile basique incolore bouillant à 100° sous 30 mm.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2135 ; N = 15 cm³ 55 à 21° ; h-f = 736 mm. ; tr. : N o/o = 8,18 ; calc. pour C⁹H¹⁹O²N : N o/o = 8,09.

Chloroplatinate. — Le chlorhydrate étant visqueux, nous avons préparé le chloroplatinate.

Dosage de platine. — Subst. : 0 g. 1825 ; Pt = 0 g. 0462 ; tr. : Pt o/o = 25,40 ; calc. pour (C⁹H¹⁹O²N, HCl)²PtCl⁴ : Pt o/o = 25,79.

Acide diméthylaminovalérianique. — Cet acide a été obtenu par saponification aqueuse jusqu'à réaction neutre. Après évaporation à sec, il reste un résidu solide qui recristallise bien dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre. Il est très hygroscopique mais plus maniable que son homologue inférieur. Il fond à 90°-91°.

Dosage d'N. — Subst. : 0 g. 2014 ; N = 17 cm³ 40 à 22° ; h-f 741 mm. ; tr. : N o/o = 9,75 ; calc. pour C⁷H¹⁵O²N : N o/o = 9,65.

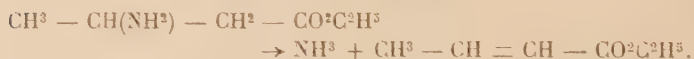
Chlorhydrate de l'acide-amino. — Nous avons obtenu ce chlorhydrate en chauffant pendant deux heures au bain-marie, une solution légèrement chlorhydrique de l'acide-amino-éther, puis en évaporant à sec. Après cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther il fond à 160° par projection sur le bloc Maquenne, mais par chauffage progressif il se ramollit et est entièrement fondu à 150°.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 1847 ; NO³Ag N/10 = 10 cm³ 4, SCN NH⁴ N/10 = 0 cm³ 4 ; tr. : Cl o/o = 19,22 ; calc. pour C⁷H¹⁵O²N, HCl : Cl o/o = 19,55.

CHAPITRE III

N-ALCOYLATION DES β -AMINO-ÉTHERS A FONCTION AMINE PRIMAIRE

En présence des résultats précédemment exposés nous avons naturellement cherché à alcoyler directement les β -amino-éthers obtenus à partir des acétylhydrazones. On sait que la méthode classique, qui consiste à traiter la base primaire par un alcoylhalogène et à décomposer ensuite l'halohydrate formé par un alcali, conduit le plus souvent à un mélange de bases de divers degrés. Dans le cas qui nous occupe la réaction se complique encore par le fait de la faible stabilité de la fonction aminée des β -amino-éthers. Celle-ci, s'élimine facilement avec un hydrogène pris sur le carbone en α , en transformant la molécule primitive en éthers du groupe crotonique suivant le schéma :



Cette propriété, connue déjà pour un certain nombre de termes est donc générale.

D'autre part la facilité avec laquelle se saponifient les β -amino-éthers rend très délicate la séparation des produits de la réaction. Les composés que nous avons obtenus par cette méthode bouillent mal, et l'analyse ne permet pas d'en fixer avec certitude la constitution.

Une autre méthode a été proposée par divers auteurs pour la préparation des alcoyl-amines. Elle consiste à hydrogéner un mélange de base primaire avec un corps contenant un

groupement cétone ou aldéhyde. Einhorn et Pfeiffer (1), préparèrent le butylbenzylamine en hydrogénant par l'amalgame de sodium un mélange de benzaldéhyde et de butylamine. Mignonac (2) prépara des bases primaires en hydrogénant sous pression (10 à 12 kg.) en présence de nickel réduit une cétone saturée d'ammoniac. Plus récemment Skita (3) alcoyla un grand nombre de bases par la même voie en employant le platine colloïdal comme catalyseur.

Dans l'application de cette dernière méthode à la préparation des amines primaires ou secondaires, il paraît naturel d'admettre que dans une première phase, la base réagit sur la fonction carbonylé pour donner un composé iminé qui s'hydrogène ensuite dans une seconde phase, suivant le schéma : $R-CH=O + NH^2-R' \rightarrow RCH=N-R' \rightarrow RCH^2-NH-R'$.

Mais le mécanisme de la réaction est moins clair dans le cas de la préparation des bases tertiaires. Pourtant Skita en prépara un grand nombre par cette méthode sans d'ailleurs proposer de mécanisme de réaction. Il constata seulement :

1° Qu'un excès de composé carbonylé donne de meilleurs rendements.

2° Que pour une base secondaire donnée, la réaction ne se fait plus dès que le poids moléculaire de l'aldéhyde dépasse une certaine valeur et, qu'inversement, pour une aldéhyde donnée la réaction est limitée par le poids moléculaire de l'amine mise en œuvre.

Nous avons pu, par ce procédé, alcoyler très facilement les β -amino-éthers à fonction azote primaire. Les rendements sont d'environ 60 o/o et les produits bruts fournissent déjà des résultats analytiques acceptables. Malheureusement lorsqu'on veut passer de la même manière des amino-éthers possédant une fonction amine secondaire, à ceux possédant une

(1) EINHORN et PFEIFFER, *Ann. Chem.*, t. CCCX, p. 226 (1900).

(2) MIGNONAC, *C. R.*, t. CLXXII, p. 223 (1921).

(3) SKITA, *Ber.*, t. LXIII, p. 38 (1930).

fonction amine tertiaire, l'hydrogénation catalytique est paresseuse, elle s'arrête avant la fin et elle conduit à un mélange que la distillation est impuissante à rectifier. On arriverait cependant au but en opérant avec une aldéhyde de poids moléculaire plus élevé, car nous avons pu isoler un peu d'éther éthylbutylaminobutyrique à partir de l'éthylaminobutyrate d'éthyle.

Le présent chapitre sera divisé en 3 paragraphes :

1° Action de l'iodure de méthyle sur l'éther β aminobutyrique ;

2° Préparation des éthers monoalcoylaminobutyriques par la méthode de Skita ;

3° Essais de préparation des amino-éthers tertiaires à partir des amino-éthers secondaires.

§ 1. — *Action de l'iodure de méthyle sur l'éther β aminobutyrique.*

Des nombreuses tentatives que nous avons faites pour essayer d'obtenir des produits définis par cette méthode (à froid, à chaud ; au sein de l'éther, de l'alcool ou du toluène ; avec les iodures de méthyle ou d'éthyle) nous n'en rapporterons qu'une pour mettre en évidence les difficultés rencontrées.

A) Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux on mélange :

30 g. d'éther β aminobutyrique

et 35 g. d'iodure de méthyle dissous dans 80 cm³ d'alcool absolu.

On porte quelques instants au bain-marie, une réaction très vive se déclanche et l'alcool est porté à l'ébullition. On cesse alors de chauffer et on laisse la réaction se poursuivre d'elle-même. Dès que l'alcool cesse de refluer, un chauffage de deux heures au bain-marie termine la réaction. Le contenu du ballon est devenu jaune et il s'est formé un léger

précipité microcristallin. Après refroidissement, la liqueur est traitée par un léger excès d'une solution saturée et bien refroidie de carbonate de potassium en présence d'éther qui rassemble la base libérée. La solution étherée est décantée, séchée sur le sulfate de soude et distillée. Après le départ du solvant, on recueille deux fractions :

- | | |
|----------------|---|
| 1 ^o | 17 g. bouillant à 73°-77° sous 20 mm. ; |
| 2 ^o | 4 g. bouillant à 77°-81° sous 20 mm. |

Une nouvelle distillation de la fraction 77°-81°/20 ne change pas son point d'ébullition. Un dosage d'azote sur cette fraction donne un chiffre assez voisin de celui de l'éther β -méthyl-aminobutyrique.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2050; N = 17 cm³ 5 à 20°; tr. : N o/o = 9,49; calc. pour : C⁷H¹⁵O²N : N o/o = 9,65.

B) Nous avons additionné les 17 g. de la fraction 73-77°/20 mm., de 17 g. d'iode de méthyle, ajoutés par petites portions. A chaque addition il se produit une vive réaction et il faut refroidir sur un courant d'eau fraîche. Le liquide devient de plus en plus visqueux. Après un court chauffage au bain-marie nous l'avons traitée comme précédemment, ce qui fournit à la distillation :

- | | |
|----------------|--|
| 1 ^o | 6 g. bouillant à 50°-82° sous 23 mm. ; |
| 2 ^o | 6 g. bouillant à 82°-85° sous 23 mm. |

La fraction 50°-82° sous 23 mm. n'est que partiellement soluble dans l'acide sulfurique à 20 o/o et la couche surnageante bout intégralement à 50° sous 30 mm. et à 136° à la pression ordinaire. C'est le point d'ébullition du crotonate d'éthyle (1). Les résultats analytiques ne laissent d'ailleurs aucun doute :

Analyse. — Subst. ; 0 g. 2070; H²O = 0,1651; CO² = 0,4769; tr. : H o/o = 8,86; C o/o = 62,83; calc. pour C⁶H¹⁰O² : H o/o = 8,77; C o/o = 63,15.

(1) GEUTHER, *Z. f. Chem.*, 1871. p. 243 et ERDMANN et BEDFORT, *Ber. t. XLII*, p. 1327, 1909.

Quant à la fraction 82°-85° sous 23 mm., une nouvelle distillation ne change pas son point d'ébullition et son analyse conduit à un pourcentage d'azote trop faible.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 1670; N = 11 cm³g à 17°; h-f = 743 mm. 3; tr. : N o/o = 8,30; calc. pour C⁸H¹⁷O²N : N o/o = 8,80.

C) *Sel d'ammonium quaternaire* — Cependant cette dernière fraction doit contenir un peu de base tertiaire car un nouveau traitement par 6 g. d'iodure de méthyle permet d'isoler un peu de sel d'ammonium quaternaire. Nous avons effectué le mélange sans solvant et en refroidissant dans la glace. La liqueur se colore en jaune et devient excessivement visqueuse, mais ne cristallise pas, tant qu'on n'ajoute pas quelques gouttes d'alcool absolu. On essore le précipité et on le lave avec de l'éther anhydre. On obtient ainsi 2 g.5 de fines aiguilles. Un dosage d'iode montre qu'il s'agit bien du sel d'ammonium quaternaire :

Dosage d'iode (Volhard). — Subst. : 0,7985; NO³Ag; N/10 = 30 cm³; SCNNH⁴; N/10 = 3 cm³ 20; tr. : I o/o = 42,5; calc. pour C⁹H²⁰O²NI; I o/o = 42,20.

§ 2. — Préparation des β-éthylamino-éthers par la méthode de Skita.

Nous avons déjà exposé p. 65, les raisons qui nous ont fait remplacer dans l'application de cette méthode, le platine colloïdal par l'oxyde de platine d'Adams.

1. — β-éthylaminobutyrate d'éthyle



On dissout d'une part :

25 g. d'éther β-aminobutyrique dans 50 g. d'alcool absolu,
d'autre part :

10 g. d'acétaldéhyde fraîchement distillé dans 10 g. d'al-

cool absolu. Puis, on verse lentement et en refroidissant bien dans la glace et le sel la deuxième solution dans la première. Ces précautions sont indispensables, sinon le mélange brunit et il se forme beaucoup de résines. Le mélange, qui doit être à peine coloré en jaune, est placé dans la fiole à hydrogénation contenant un peu d'oxyde de platine. Le dispositif d'agitation étant mis en marche, l'absorption d'hydrogène commence aussitôt assez rapidement. Le premier litre est absorbé en moins d'un quart d'heure, le second et le troisième suivent au même rythme. A ce moment se produit un ralentissement progressif qui porte à 2 heures, le temps nécessaire pour absorber le volume théorique de 5 litres 300. Après décantation du platine, la solution alcoolique est séchée sur le carbonate de potasse et distillée. Après le départ de l'alcool, l'huile qui forme le résidu est trouble et visqueuse. Ce phénomène se retrouve dans toutes les opérations analogues. Il établit qu'on ne peut éviter la formation d'un produit de condensation qu'on retrouve sous forme de résine en fin de distillation.

La rectification du résidu alcoolique donne 19 g. d'éther β -éthylaminobutyrique. Soit un rendement de 68 o/o. C'est une huile incolore et basique bouillant à 74° - 75° sous 12 mm., elle est soluble dans l'eau.

Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 1994; N = 19 cm³ 05 à 18^o; h-f = 738 mm.; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 1965; H₂O = 0,1899; CO₂ = 0,4388; tr. : N o/o = 9,05; H o/o = 10,73; C o/o = 61,02; calc. pour C⁸H¹⁷O²N : N o/o = 9,80; H o/o = 10,69; C o/o = 60,38.

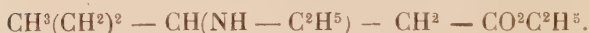
Chlorhydrate. — Alors que le chlorhydrate de l'éther amino-butyrique était une huile, celui de l'éther éthylaminobutyrique précipite immédiatement sous forme cristallisé en faisant passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution étherée de l'amino-éther.

Dosage de chlore. — Subst. : 0 g. 3744; NO₃Ag N/10 = 25 cm³; SCNNH⁺ N/10 = 5 cm³ 75; tr. : Cl o/o = 18,10; calc. pour C⁸H¹⁷O²N, HCl; Cl o/o = 18,15.

Acide β -éthylaminobutyrique. — Cet acide s'obtient très facilement en chauffant à reflux jusqu'à disparition de la réaction alcaline une solution aqueuse d'éther éthylaminobutyrique. En évaporant à sec la solution aqueuse, on obtient un solide blanc, pulvérulent, assez soluble dans l'alcool froid, beaucoup plus à chaud, très soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther et le benzène; il reprécipite en fines aiguilles groupées à houppes d'une solution alcoolique saturée à chaud et additionnée de quelques gouttes d'éther anhydre. Il fond à 169° - 170° .

Dosage d'azote (Dumas). — Subst : 0 g. 2033 ; N = 19 cm^3 5 à $20^{\circ}5$; h-f = 730 mm. ; tr. : N o/o = 10,71 ; calc. pour $\text{C}^8\text{H}^{13}\text{O}^2\text{N}$; N o/o = 10,68.

2. — β -éthylaminocaproate d'éthyle



De la même manière que pour le terme précédent on prépare le β éthylaminocaproate d'éthyle. C'est un liquide basique bouillant à 110° - $111^{\circ}/20 \text{ mm.}$

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 3154 ; N = 20 cm^3 55 à 17° ; h-f = 738 mm. ; 2° Combustion Subst. : 0 g. 2947 ; H^2O = 0,2096 ; CO^2 = 0,4786 ; tr. : N o/o = 7,45 ; H o/o = 11,37 ; C o/o = 63,90 ; calc. pour $\text{C}^{10}\text{H}^{21}\text{O}^2\text{N}$: N o/o = 11,22 ; C o/o = 64,17.

Chlorhydrate. — Le chlorhydrate du β -éthylaminocaproate d'éthyle s'obtient avec la même facilité que le précédent.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 3183 ; NO^3Ag N/10 = 20 cm^3 ; SCNNH^4 N/10 = 5 cm^3 75 ; tr. : Cl o/o = 15,89 ; calc. pour $\text{C}^{10}\text{H}^{21}\text{O}^2\text{N}^1\text{HCl}$: Cl o/o = 15,88.

3. — β -éthylaminocaprylate d'éthyle



De la même manière que précédemment, on prépare le β -éthylaminocaprylate d'éthyle à partir de l'éther β -amino-

caprylique et de l'acétaldéhyde. C'est un liquide basique bouillant à 134° - 135° sous 20 mm.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2317 ; N = 13 cm³ 65 à 21° ; h-f = 731 mm. ; tr. : N o/o = 6,58 ; calc. pour C¹²H²⁵O²N : N o/o = 6,51.

Chlorhydrate. — Le chlorhydrate précipite immédiatement sous la forme cristallisée.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 2043 ; NO³Ag, N/10 = 15 cm³ ; SCN⁺N/10 = 6 cm³ 95 ; tr. : Cl o/o = 13,98 ; calc. pour C¹²H²⁵O²N, HCl : Cl o/o = 14,11.

§ 3. — *Essais de préparation des β-amino-éthers tertiaires à partir des β-amino-éthers secondaires.*

Nous pensions, qu'en possession d'un β-amino-éther à fonction amine secondaire bien définie, il serait plus facile de l'alcoyler à l'azote au moyen des alcoyl-halogènes. Il n'en est rien, et l'expérience que nous allons rapporter met particulièrement en évidence l'instabilité de la fonction azotée. La méthode de Skita n'est pas plus avantageuse, parce qu'elle conduit à un mélange qui n'est pas séparable par distillation fractionnée.

1° Action de l'iodure d'éthyle sur l'éther éthylamino-butyrique. — 10 g. d'éther aminé secondaire sont dissous dans 20 cm³ de benzène. Il ne se fait pas de réaction apparente à froid. On chauffe 3 heures à reflux au bain-marie. La liqueur est alors séparée en deux couches, l'odeur d'iodure a disparu et la réaction du milieu est restée alcaline. On traite par une solution saturée et froide de carbonate de potasse et on décante la couche surnageante qui est séchée sur le sulfate de soude. La solution benzénique après filtration est tout à fait limpide. Elle se trouble bientôt et le lendemain elle est remplie de petites paillettes blanches. Ces paillettes contiennent de l'iode, elles sont constituées vraisemblablement par un mélange d'iodhydrates de di- et de tri-éthylamine.

Dosage d'iode (Volhard). — Subst. : 0 g. 4445 ; $\text{NO}^3\text{Ag N}/10 = 29 \text{ cm}^3$; $\text{SCNNH}^4 \text{N}/10 = 8 \text{ cm}^3 5$; tr. : 1 o/o = 58,56 ; calc. pour l'iodhydrate de base tertiaire : 1 o/o = 40,3 ; calc. pour l'iodhydrate de triéthylamine : 1 o/o = 55,45 ; calc. pour l'iodhydrate de diéthylamine : 1 o/o = 63,18.

En chassant le benzène de la solution benzénique on retrouve le même phénomène sous une autre forme. Le distillat limpide au début se trouble et laisse déposer des paillettes blanches qui contiennent 57,62 o/o d'iode. Ces cristaux sont manifestement constitués par un mélange d'iodhydrates de di- ou de tri-éthylamine, autrement dit la fonction azotée s'est séparée du reste de la molécule.

Quant au résidu benzénique il bout de 45° à 92° sous 17 mm. Les fractions de têtes jusqu'à 78° sous 17 mm. sont incomplètement solubles dans l'acide sulfurique à 20 o/o et la couche surnageante bout à 136° à la pression ordinaire, point d'ébullition du crotonate d'éthyle

2° *Application de la méthode de Skita*. — La méthode de Skita appliquée à l'alcoylation des β -éthylamino-éthers est caractérisée par une vitesse de réaction beaucoup plus petite que dans le cas de l'alcoylation des amino-éthers primaires et par une absorption incomplète. Avec l'acétaldéhyde et l'éther β -aminobutyrique nous n'avons obtenu qu'un mélange impossible à rectifier, bouillant de 80° - 90° sous 15 mm. Un traitement par l'anhydride acétique ne permet pas davantage la séparation de l'amino-éther tertiaire. Le seul produit défini que nous ait donné cette opération est le dérivé acétylé de l'amine secondaire mise en œuvre. Celle-ci bout très bien à 142° - 143° sous 12 mm.

Analyse du dérivé acétylé. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2519 ; $\text{N} = 15 \text{ cm}^3 70$ à 21° ; $\text{h-f} = 731 \text{ mm}$. ; 2° combustion. Subst. : 0 g. 1972 ; $\text{H}_2\text{O} = 0,1584$; $\text{CO}_2 = 0,4322$; tr. : $\text{N o/o} = 6,96$; $\text{H o/o} = 9,40$; $\text{C o/o} = 59,31$; calc. pour $\text{C}^{10}\text{H}^{19}\text{O}^3\text{N}$: $\text{N o/o} = 6,96$; $\text{H o/o} = 9,45$; $\text{C o/o} = 59,70$.

Cependant, lorsque le poids moléculaire de l'aldéhyde aug-

mente la séparation est plus aisée. Mais l'hydrogénation est très lente. En opérant sur 15 g. d'éther éthylaminobutyrique et 7 g. d'aldéhyde butylique il faut plus de deux heures pour absorber 1 litre 450. En traitant comme d'habitude, on obtient à la rectification du résidu alcoolique :

- 1° une petite fraction 75°-100° sous 15 mm.;
- 2° une fraction principale bouillant à 116°-118° sous 15 mm.;
- 3° un résidu assez important formant gelée au fond du ballon.

La fraction 116°-118° sous 15 mm., rectifiée de nouveau donne :

- 1° une fraction de tête 100°-117° sous 15 mm. (4 g. 5);
- 2° une fraction bouillant bien à 118°-119° sous 15 mm. (9 g.).

Cette dernière est l'éther éthylbutylaminobutyrique.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2159; N = 13 cm³ 10 à 23°; h-f 730,6 mm. 2° combustion. Subst. : 0 g. 1640; H₂O = 0,1727; CO₂ = 0,3988; tr. : N o/o = 6,72; H o/o = 11,70; C o/o = 66,31; calc. pour C¹²H²⁵O²N : N o/o = 6,52; H o/o = 11,62; C o/o = 66,97.

Chloroplatinate. — Le chlorhydrate étant visqueux, nous avons fait le chloroplatinate.

Dosage de Pt. — Subst. : 0 g. 2065; Pt : 0 g. 0473; Pt o/o = 23,38; calc. pour (C¹²H²⁵O²N, HCl)₂, PtCl₄ : Pt o/o = 23,21.

CINQUIÈME PARTIE

PRÉPARATION

DE QUELQUES γ -AMINO-ALCOOLS

A FONCTIONS ALCOOLIQUES PRIMAIRES

GÉNÉRALITÉS

Il résulte d'un certain nombre d'observations que les β -amino-éthers à fonction amine primaire sont des molécules relativement fragiles. Rappelons en effet que :

1° L'éther β -aminobutyrique quoique possédant un point d'ébullition peu élevé perd de l'ammoniac quand on veut le distiller à la pression normale.

2° La transformation des β -amino-éthers en γ -amino-alcool par la méthode de Bouveault et Blanc n'a pu être réalisée par Gault (1) que lorsque la fonction aminée est tertiaire.

3° L'alcoylation de l'éther β -aminobutyrique par la méthode d'Hoffmann présente de sérieuses difficultés (voir pp. 76 et 82).

D'autre part les expériences de Billon (2) ont montré que la réduction par le sodium et l'alcool des oxymes des éthers α -dialcoylacétylacétique permettait d'obtenir avec des rendements variables les amino-alcools correspondants.

Il faut donc penser que la fonction azotée des β -amino-éthers a une grande tendance à s'éliminer sous forme d'ammoniac en empruntant un atome d'hydrogène sur le carbone voisin en α suivant le schéma :



(1) GAULT, *C. R.*, t. CXLV, p. 126 (1927).

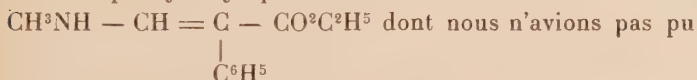
(2) BILLON, *Thèse de Doctorat*, Paris, 1927, p. 44.

Cette élimination n'est plus possible, lorsque le carbone en α est disubstitué; elle devient plus difficile lorsque l'azote est tertiaire, même si le carbone en α n'est pas disubstitué.

Du point de vue de la transformation de la fonction éther en fonction alcool, qui fait l'objet de ce chapitre, nous avons remarqué que :

1^o La nature du substituant à l'azote joue aussi un rôle important. C'est ainsi par exemple, que nous avons transformé en benzylaminobutanol l'éther β benzylaminobutyrique, tandis que dans le cas de la réduction de l'éther β -méthylaminobutyrique il s'élimine de la méthylamine.

2^o Lorsque le β -amino-éther est simplement monométhylé à l'azote, il peut encore être réduit s'il est monosubstitué en α . Nous avons vérifié cette proposition, d'une façon un peu indirecte, en réalisant l'hydrogénation totale de l'éther β -méthylamino α -phénylacrylique :



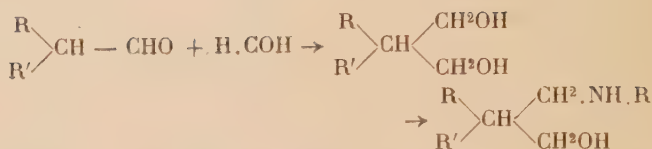
saturer la double liaison par la méthode catalytique.

Les paragraphes qui vont suivre sont consacrés à la description de quelques γ -amino-alcools, préparés à partir des β -amino-éthers saturés ou éthyléniques. Nous remarquerons à ce sujet que les γ -amino-alcools à fonction alcoolique primaire étaient fort peu connus jusqu'à ces dernières années. Pendant que nous effectuions ce travail, a paru un mémoire donnant une méthode générale de préparation de ces composés à partir des glycols diprimaires 1,3 (1). Ceux-ci étant obtenus

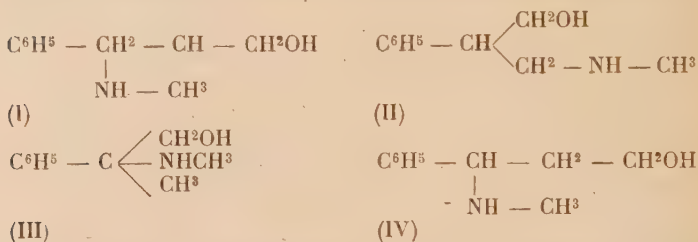
par condensation des aldéhydes du type $\begin{matrix} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{matrix} - \text{CHO}$ avec

le formol, les amino-alcools qui en dérivent sont di-alcoylés sur le carbone en β , donc différents des nôtres dans leur constitution :

(1) FIRMINICH, *Thèse de Doctorat*, Paris, 1930, p. 12.



Aucun de ceux que nous avons obtenus n'a donné de dérivé benzoylé paraissant doué de propriétés anesthésiques remarquables. Deux d'entre eux sont des isomères de l'éphédrine à fonction alcoolique primaire. Ceux-ci sont au nombre de 4 :



Ils étaient tous inconnus jusqu'à travail de Firminich ⁽¹⁾.

D'après cet auteur, les corps I et II sont les plus intéressants, parce que, possédant une fonction aminée dans la position 2 par rapport au noyau, leurs actions physiologiques doivent se rapprocher de celle de l'adrénaline et de l'éphédrine naturelle.

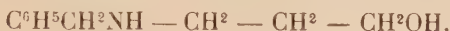
Firminich en voulant obtenir le composé II a préparé l'éphédrine IV, par suite d'une transposition moléculaire au cours de la préparation du glycol. Les trois autres restaient inconnues. Notre travail fournit une méthode de préparation de l'isomère II et de l'isomère IV.

Remarque. — Les amino-alcools étant facilement entraînables par les vapeurs d'alcool, il faut pour éviter des pertes au cours de leur préparation, réunir le sommet du réfrigérant à un barboteur à acide chlorhydrique au tiers. De plus, lorsque la réduction est terminée, l'alcool chassé doit être recueilli dans un ballon bien refroidi, contenant un peu

(¹) FIRMINICH, *loc. cit.*

d'acide chlorhydrique dilué. On réunit le contenu de ce ballon avec celui du barboteur et l'on chasse de nouveau l'alcool; le résidu est une solution aqueuse du chlorhydrate de l'amino-alcool qu'on traite avec la fraction correspondante, provenant de la séparation classique de la liqueur alcaline en produits neutres, acides et basiques.

§ 1. — γ -benzylaminopropanol



Cet amino-alcool a été préparé à partir de l'éther β -benzyl-amino-acrylique, celui-ci n'ayant pu être réduit par la méthode catalytique. L'opération a porté sur les quantités suivantes :

- 13 g. 5 de benzylamino acrylate d'éthyle.
- 250 g. d'alcool absolu.
- 23 g. de sodium.

Après les traitements habituels, nous avons recueilli à côté de traces de produits neutres et acides, 6 g. 6 de γ -benzyl-amino-propanol bouillant à 132° sous 2 mm. Le rendement est de 57 o/o.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2065; N = 16 cm³ 07; h-f = 731 mm. 6; 2° combustion. Subst. : 0 g. 2505; H²O = 0,2074; CO² = 0,6654; tr. : N o/o = 8,60; H o/o = 9,20; C o/o = 72,45; calc. pour C¹⁰H¹⁵ON : N o/o = 8,48; H o/o = 9,09; C o/o = 72,72.

Chlorhydrate. — Le chlorhydrate précipite immédiatement quand on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution éthérée de l'amino-alcool. Recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther, il se présente sous l'aspect de belles paillettes brillantes qui fondent instantément à 84°-85°.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 2060; NO³Ag N/10 = 10,55 cm³ SCN NH⁴ N/10 = 0,35; tr. : Cl o/o = 17,50; calc. pour C¹⁰H¹⁵ON, HCl : Cl o/o = 17,66.

Chlorhydrate du dérivé benzoylé. — Lorsqu'on mélange le benzylaminopropanol avec la quantité calculée de chlorure de benzoyle, il y a un assez vif dégagement de chaleur qui porte l'éther à l'ébullition, et il s'amorce presque aussitôt une cristallisation. Celle-ci se poursuit assez lentement et il faut 24 heures pour que le précipité ne s'accroisse plus. Celui-ci titre 14,43 o/o de chlore, la quantité calculée pour le chlorhydrate du dérivé benzoylé est 11,62 o/o, celle correspondant au chlorhydrate de l'amino-alcool simple est 18,93 o/o. Il s'agit vraisemblablement d'un mélange de sel benzoylé et non benzoylé. Nous avons retrouvé ce phénomène plusieurs fois et il est lié à la difficulté de préparer la phényluréthane. La fonction alcool de ces amino-alcools est donc assez résistante à ses réactifs ordinaires.

Mais si on reprend le chlorhydrate à 14,43 o/o par du chlorure de benzoyle dans le toluène et qu'on porte au bain-marie pendant quelques heures, on le transforme en chlorhydrate attendu, ainsi qu'en témoigne le dosage suivant, effectué après une recristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther.

Dosage du chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 1786; NO^3Ag N/10 = 10 cm³ 1; SCNNH^4 N/10 = 4 cm³ 3; tr. : Cl o/o = 11,53; calc. pour $\text{C}^{17}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$, HCl : Cl o/o = 11,62.

Phénylurée-phényluréthane. — On a mis en contact 1 g. de benzylaminopropanol en solution dans l'éther absolu avec un léger excès d'isocyanate de phényle. Il ne se produit aucune réaction immédiate. Le mélange est gardé plusieurs jours dans un flacon, puis mis à concentrer dans un dessiccateur à acide sulfurique. Il reste une huile épaisse qui n'a cristallisé qu'au bout de plusieurs semaines. Après une deuxième cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, on obtient de fines aiguilles fondant à 107°.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2041; N = 18 cm³ 4 à 19°; h f = 743 mm. 9; tr. : N o/o = 10,32; calc. pour $\text{C}^{24}\text{H}^{25}\text{O}^3\text{N}^2$: N o/o = 10,44.

§ 2. — γ -benzylamino- β -méthylpropanol

Cet amino-alcool a été préparé à partir du benzylamino- α -méthylacrylate d'éthyle. L'opération a porté sur les quantités suivantes :

21 g. de β -benzylamino- α -méthylacrylate d'éthyl.

250 g. d'alcool absolu.

42 g. de sodium.

A côté de traces de produits neutres et acides nous avons obtenu 11 g. de γ -benzylamino- β -méthylpropanol bouillant à 126° sous 1 mm. environ, soit un rendement de 65 o/o.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 1982; N : 13 cm³ 9 à 25° ; h-f = 713 mm.; 2° combustion. Subst. : 0 g. 2045; H₂O = 0,1758; CO₂ = 0,5495; tr. : N o/o = 7,75; H o/o = 9,55; C o/o = 73,29; calc. pour C¹¹H¹⁷ON : N o/o = 7,82; H o/o = 9,49; C o/o = 73,74.

Chlorhydrate. — Le chlorhydrate précipite immédiatement quand on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution étherée de l'amino-alcool. Il recristallise en fines aiguilles fondant à 101° dans un mélange d'alcool et d'éther.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 2606; NO³Ag N/10; 13 cm³; SCNNH⁴ N/10 = 0 cm³ 85; tr. : Cl o/o = 16,55; calc. pour C¹¹H¹⁷ON, HCl : Cl o/o = 16,46

Chlorhydrate du dérivé benzoylé. — Lorsqu'on mélange le γ -benzylamino- α -méthylpropanol en solution étherée avec du chlorure de benzoyle, on retrouve le même phénomène que pour le terme précédent, mais plus nette encore. La cristallisation se fait en deux temps. Le premier donne le chlorhydrate simple (16,36 o/o de Cl), le second plus lent donne le chlorhydrate de l'éther benzoïque fondant à 129° - 130° .

Dosage de Cl (Volhard). — Subst. : 0 g. 2050; NO³Ag N/10 = 12 cm³; SCNNH⁴ N/10 = 5 cm³ 7; tr. : Cl o/o = 10,90; calc. pour C¹⁸H²¹O²N, HCl : Cl o/o = 11,1.

Phénylurée-phényluréthane. — Ce dérivé s'obtient en mélangeant en solution étherée l'amino-alcool avec la quantité calculée d'isocyanate de phényle. Il se fait un dégagement de chaleur; mais il n'y a pas de précipité immédiat. Ce n'est qu'au bout de deux ou trois jours que le flacon est plein de fines aiguilles groupées en houppes et collants aux parois. On reprend par l'alcool absolu froid qui laisse une petite portion insoluble et on reprécipite lentement par additions successives d'eau. La phénylurée-phényluréthane obtenue fond instantanément à 126° par projection sur le bain de mercure, mais elle commence à fondre à 119° - 120° par chauffage progressif.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2396; N = 21 cm³ 5 à 21° ; h-f = 729 mm. 6; tr. : N o/o = 10,01; calculé pour C²³H²⁷O³N³ : N o/o = 10,07.

§ 3. — γ -diméthylamino- β -méthylpropanol



La réduction a porté sur les quantités suivantes :

14 g. 5 de diméthylamino- α -méthylacrylate d'éthyle.

280 g. d'alcool absolu.

46 g. de sodium.

La réaction est très vive, le contenu du ballon mousse beaucoup, car il se dégage un peu de diméthylamine. Les traitements habituels ne donnent que des quantités négligeables de produits neutres et acides, la fraction basique donne à la distillation 2 g. de produits de tête bouillant de 60° à 135° à la pression ordinaire, puis 5 g. 2 d'une huile incolore bouillant à 163° - 164° à la pression normale. Le rendement est de 50 o/o :

Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 1976; N : 21 cm³ 10 à 20° ; h-f = 730 mm.; 2^o combustion. Subst. : 0. g. 2083; H²O = 0,2371; CO² = 0,4677; tr. : N o/o = 11,95; H o/o = 12,61; C o/o = 61,24; calc. pour C⁶H¹⁵ON : N o/o = 11,96; H o/o = 12,81; C o/o = 61,53.

Chlorhydrate du dérivé benzoylé. — Ce dérivé a été obtenu en mélangeant sans solvant 1 g. 5 d'amino-alcool avec 2 g. de chlorure de benzoyle. Il se fait un énorme dégagement de chaleur et en quelques instants tout se prend en une masse qu'on triture avec de l'éther anhydre, puis on essore les cristaux. On obtient ainsi 3 g. 2 d'un sel qui donne, sans autre purification, de bons résultats analytiques.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 3686; $\text{NO}_3\text{Ag N}/10 = 15 \text{ cm}^3$; $\text{SCNNH}_4 \text{N}/10 = 0 \text{ cm}^3$ 8; tr. : Cl 0/0 = 13,74; calc. pour : $\text{C}^{13}\text{H}^{19}\text{O}_2\text{N}$, HCl : Cl 0/0 = 13,63.

Remarque. — Nous n'avons pas réussi à préparer la phényluréthane de cet amino-alcool.

§ 4. — γ -méthylamino- β -phénylpropanol



Cet amino-alcool constitue l'un des quatre isomères de l'éphédrine à fonction alcoolique primaire. Nous l'avons préparé à partir de l'éther β -méthylamino- α -phénylacrylique, en opérant sur les quantités suivantes :

22 g. 5 de méthylamino- α -phénylacrylate d'éthyle.

170 g. d'alcool absolu.

27 g. de sodium.

Les quantités de produits neutres et acides sont négligeables. La fraction basique bout de 122° à 130° sous 3 mm. sans point fixe, le distillat devenant de plus en plus visqueux. Une seconde distillation donne :

6 g. d'une huile visqueuse, incolore, bouillant de 122° à 125°/3 mm.

4 g. d'une huile plus visqueuse légèrement colorée en jaune bouillant de 125° à 129°/3 mm.

Les résultats analytiques des deux fractions diffèrent assez peu.

Dosage d'azote (Dumas). — 1° Sur la fraction 122°-125°/3 mm. Subst. : 0 g. 2027; N = 15 cm^3 à 24°; h-f = 732 mm. 9;

tr. : N o/o = 8,20; 2° Sur la fraction 125°-129°/3 mm. Subst. : 0 g. 2011; N : 15 cm³ 15 à 23°; h-f = 734 mm. 2; tr. : N o/o = 8,39; calculé pour C¹⁰H¹⁵ON : N o/o = 8,48.

Titration de l'amino-alcool. — 1° Sur la fraction 122°-125°/3 mm.; subst. : 0 g. 2232; HCl N/10 = 13 cm³ 2; P. M. tr. : 169; 2° sur la fraction 125°-129°/3 mm.; subst. : 0 g. 2635; HCl N/10 = 16 cm³ 05; P. M. tr. : 164. Poids moléculaire calculé pour C¹⁰H¹⁵ON : 165.

Ces résultats analytiques montrent que les deux fractions sont à peu près identiques, toutefois la seconde donnant des chiffres plus voisins de la théorie, c'est sur elle que nous avons préparé les dérivés qui vont suivre :

Chlorhydrate. — Le chlorhydrate du γ -méthylamino- β -phényl-propanol s'obtient comme pour les termes précédents en faisant passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution étherée de l'amino-alcool. Mais la cristallisation n'est pas immédiate, il se fait d'abord une huile épaisse qui ne cristallise qu'après un séjour d'une semaine dans un dessiccateur à acide sulfurique. Les cristaux obtenus sont extrêmement hygroscopiques, il faut les essorer dans un courant d'air sec. Après recristallisation dans du chloroforme anhydre contenant un peu d'éther ils fondent aux environs de 80°.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 200; NO⁴Ag N/10 = 10 cm³; SCNNH⁴ N/10 = 0 cm³ 20; tr. : Cl o/o = 17,40; calc. pour C¹⁰H¹⁵ON, HCl : Cl o/o = 17,60.

Chlorhydrate du dérivé benzoylé. — Ce dérivé s'obtient en mélangeant lentement 1 g. d'amino alcool avec 1 g. de chlorure de benzoyle, respectivement dissous quelques centimètres cubes d'éther anhydre. La cristallisation s'amorce au bout de quelques heures, elle est complète après 24 heures. Les cristaux obtenus sont excessivement hygroscopiques et doivent être essorés dans l'air sec. On peut les faire recristalliser dans un mélange d'éther et d'alcool absolus. Ils fondent mal : par chauffage progressif ils se ramollissent déjà vers

120°-125°; par projection sur le bain de mercure la fusion instantanée est accompagnée de décomposition aux environs de 131°-132°.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 2530; $\text{NO}_3\text{Ag N}/10 = 11 \text{ cm}^3 00$; $\text{SCNNH}_4 \text{ N}/10 = 2 \text{ cm}^3 55$; tr. : $\text{Cl } 0/0 = 11,85$; calc. pour $\text{C}^{17}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$, $\text{HCl} : \text{Cl } 0/0 = 11,62$.

Phénylurée-phényluréthane. — Ce dérivé s'obtient comme les précédents en mélangeant les réactifs en quantités moléculaires en solution étherée. Il se fait un vif dégagement de chaleur, mais la précipitation ne s'amorce qu'au bout de quelques jours. Elle est terminée en une semaine. On essore et on fait recristalliser le produit en le dissolvant dans le moins possible d'alcool bouillant, auquel on ajoute de l'eau goutte à goutte jusqu'à trouble persistant. Après refroidissement complet on obtient de fines aiguilles groupées en houppes. Elles se ramollissent à partir de 138°, mais possèdent un point de fusion instantanée à 150° environ.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 1859; vol d' $\text{N} = 17 \text{ cm}^3 7$ à 23°; h-f = 738 mm. 6; tr. : $\text{N } 0/0 = 10,66$; calc. pour $\text{C}^{24}\text{H}^{22}\text{O}^3\text{N}^3$: $\text{N } 0/0 = 10,42$.

§ 5. — γ diméthylamino β -phénylpropanol



Ce composé a été obtenu à partir des quantités suivantes :

19 g. de β -diméthylamino- α -phénylacrylate d'éthyle.

300 g. d'alcool absolu.

43 g. de sodium.

après les traitements habituels, les produits neutres et acides ne forment qu'une quantité négligeable, la fraction basique bout à 134° sous 8 mm. Cette dernière s'est complètement prise en masse au bout de 48 heures. Le poids de cristaux obtenus est de 7 g, ce qui représente un rendement de 45 0/0, ils fondent à 35°-36° :

Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 1910; N = 13 cm³ 5 à 25^o; h. f = 743 mm.; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 2115; H₂O = 0,1816; CO₂ = 0,5696; tr. : N o/o = 7,90; H o/o = 9,54; C o/o = 73,45; calc. pour C¹⁴H¹⁷ON : 7,82; H o/o = 9,49; C o/o = 73,73.

Nous avons essayé de préparer le chlorhydrate du γ -diméthylamino- β -phénylpropanol, mais nous n'avons obtenu qu'un produit huileux impossible à faire cristalliser. L'addition de chlorure de platine n'a déterminé aucune précipitation.

Chlorhydrate du dérivé benzoylé. — Quand on mélange en quantités calculés des solutions éthérées de chlorure de benzoyle et de γ diméthyl- β phénylaminopropanol, il se fait rapidement un précipité microcristallin blanc. Si on effectue un dosage de chlore sur celui-ci on trouve 43,63 o/o de chlore. Or le calcul indique pour C¹⁸H²²O²HCl : Cl o/o = 11,11. Mais si on reprend le chlorhydrate précédemment obtenu par du chlorure de benzoyle en solution toluénique et qu'on porte au bain-marie, tout se dissout et par refroidissement le chlorhydrate de l'éther benzoïque cristallise à l'état pur :

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 gr. 1150; NO₃Ag N/10 = 3 cm³ 6; tr. : Cl o/o = 11,11.

D'autre part de la liqueur mère primitive il cristallise encore au bout de quelques jours une très petite quantité de chlorhydrate donnant à l'analyse des chiffres exacts :

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 1226; NO₃Ag N/10 = 5 cm³; SCNNH⁺ N/10 = 1 cm³ 2; tr. : Cl o/o = 11,00.

La quantité totale de sel obtenu est de 0 g. 6 à partir de 1 g. d'amino-alcool, ce qui représente un rendement déplorable. Ce chlorhydrate possède un point de fusion instantané à 172^o-173^o.

Notons enfin que nous n'avons pas pu obtenir la phényluréthane de cet amino-alcool. Le mélange des réactifs conduit à une huile visqueuse, de laquelle il cristallise, après plusieurs jours dans un dessiccateur à acide sulfurique, une

petite quantité de cristaux durs, d'apparence cubique, fondant vers 240°. L'analyse de ces cristaux donne des chiffres voisins de ceux de la diphenylurée.

§ 6. — γ -benzylamino- β -phénylpropanol



La réaction a porté sur les quantités suivantes :

23 g. de benzylamino- α phénylacrylate d'éthyle.

250 g. d'alcool absolu.

27 g. de sodium.

Un premier essai nous ayant donné une quantité importante de résine, nous avons modifié légèrement le mode opératoire pour ce terme. Au lieu de jeter le sodium dans la solution alcoolique du corps à réduire, nous avons versé en plusieurs fois celui-ci dissous dans un peu d'alcool, dans le mélange de sodium et d'alcool en pleine réaction. Après les traitements habituels, nous avons obtenu :

1° Une quantité négligeable de produits neutres.

2° 2 g. 5 d'une fraction acide se présentant sous l'aspect d'une poudre blanche microcristalline.

3° 10 g. d'une fraction alcaline qui cristallise immédiatement.

Il est à remarquer, que c'est l'unique fois où nous avons obtenu une fraction acide assez importante pour pouvoir l'étudier.

Fraction acide. — On a fait recristalliser dans de l'eau bouillante contenant un peu d'acide acétique, la poudre précédemment obtenue. Elle reprécipite sous la même forme par refroidissement. Elle contient de l'azote. L'analyse montre qu'il s'agit de l'acide β -benzylamino- α -phénylpropionique :

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2014; N = 9 cm³ 70 à 22°; h-f = 743 mm. 9; 2° combustion. Subst. : 0 g. 1879; H²O = 0,1167; CO² = 0,5209; tr. : N o/o = 5,46; H o/o = 6,90;

C o/o = 75,60; calc. pour $C^{10}H^{17}O^2N$: N o/o = 5,49; H o/o = 6,66;
C o/o = 75,30.

Cet acide fond mal. Par chauffage progressif il fond déjà à 190^0 - 195^0 , par projection sur le bloc Maquenne il fond instantanément à 225^0 - 226^0 en se décomposant.

Fraction basique. — Les cristaux obtenus précédemment, après recristallisation dans un mélange d'éther et de ligroïne se présentent sous l'aspect de petites plaques, mais ils restent légèrement colorés en jaune. Ils fondent à 64^0 ;

Analyses. — 1^0 Dumas. Subst. : 0 g. 2413; N = 12 cm³ 55 à 22^0 ; h-f = 743 mm.; 2^0 combustion. Subst. : 0 g. 2200; H₂O = 0 g. 1550; CO₂ = 0,6420; tr. : N o/o = 5,88; H o/o = 7,76; C o/o = 79,58; calc. pour $C^{16}H^{19}ON$: N o/o = 5,80; H o/o = 7,88; C o/o = 79,66.

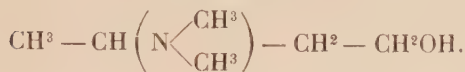
Chlorhydrate. — Le chlorhydrate de cet amino-alcool précipite immédiatement quand on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans sa solution étherée. Il fond instantanément à 135^0 - 136^0 .

Dosage de chlore (Volhard). — Pris. : 0 g. 2203; NO₃Ag N/10 = 15 cm³; SCN NH₄ N/10 = 7 cm³ 10; tr. : Cl o/o = 12,73; calc. pour $C^{16}H^{19}ON$, HCl : Cl o/o = 12,79.

Remarque. — Il convient de remarquer que malgré un assez grand nombre d'essai nous n'avons jamais pu obtenir le chlorhydrate de l'éther benzoïque du γ -diméthylamino- α -phénylpropanol à l'état pur. D'autre part dans l'action de l'isocyanate de phényle sur cet amino-alcool le dérivé cristallisé obtenu correspond à l'addition d'une seule molécule d'isocyanate, nous sommes donc amenés à penser qu'il s'agit de la phénylurée simple.

Phénylurée. — Quelles que soient les proportions d'isocyanate de phényle employées, on obtient toujours le même dérivé, cristallisé en fines aiguilles feutrées et fondant instantanément à 135^0 - 136^0 .

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2139; vol. d'N = 14 cm³ 8 à 19^0 ; h-f = 740 mm. 7; tr. : N o/o = 7,88; calc. pour $C^{23}H^{23}O^2N^2$: N o/o = 7,79.

§ 7. — γ -diméthylaminobutanol

L'éther γ -méthyl- β -diméthylaminocrotonique étant susceptible d'être réduit par la méthode catalytique nous avons opéré ici avec l'amino-éther saturé. Les quantités de produits employés ont été de :

20 g. de β -diméthylaminobutyrate d'éthyle.

250 g. d'alcool absolu.

27 g. de sodium.

Après les traitements habituels, on obtient 7 g. d'une huile basique, bouillant à 82°-85° sous 25 mm.; les fractions neutres et acides étant tout à fait négligeables. Le rendement est de 48 o/o.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2198; N = 23 cm³ 35 à 20°; h-f = 741 mm.; 2° combustion. Subst. : 0 g. 2035; H₂O = 0,2381; CO₂ = 0,4570; tr. : N o/o = 12,06; H o/o = 13,00; C o/o = 61,25; calc. pour C⁶H¹³ON : N o/o = 11,96; H o/o = 12,81; C o/o = 61,53.

Chlorhydrate du dérivé benzoylé. — Le mélange molécule à molécule du chlorure de benzoyle et du diméthylaminobutanol donne lieu à un très gros dégagement de chaleur. Il se forme une huile visqueuse, qui est complètement prise en masse au bout de 24 heures. Ces cristaux contiennent 15,34 o/o de chlore, la quantité théorique étant de 13,78 o/o. Si on les reprend par le chlorure de benzoyle à la température du bain-marie, comme nous avons déjà eu l'occasion de le faire pour certains termes précédents, le pourcentage de chlore est à peine modifié il devient de 15,15. Nous n'avons réussi à séparer le chlorhydrate de l'éther benzoïque attendu qu'en essayant une précipitation fractionnée. Les cristaux ont été dissous dans un peu d'alcool absolu, et la solution alcoolique a été additionnée lentement et par très petite quantité avec de l'éther anhydre. On arrête cette addition d'éther lors-

que la moitié environ de la quantité totale de sel a été précipitée. On obtient ainsi un corps blanc qui est excessivement hygroscopique. Il est illusoire de vouloir prendre son point de fusion.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 2550; NO^3Ag $\text{N}/10 = 10 \text{ cm}^3$; $\text{SCNNH}^4\text{N}/10 = 0 \text{ cm}^3$ 30; tr. : Cl 0/0 = 13,50; calc. pour $\text{C}^{13}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$, HCl : Cl 0/0 = 13,78.

Ce résultat analytique doit être considéré comme très satisfaisant étant donné les difficultés de pesées.

§ 8. — γ -benzylaminobutanol



Cet amino-alcool a été préparé à partir β -benzylaminobutyrate d'éthyle en opérant sur les quantités suivantes :

25 g. de β -benzylaminobutyrate d'éthyle.

250 g. d'alcool absolu.

40 g. de sodium.

On a obtenu après les traitements ordinaires, 7 g. d'une huile basique, incolore, bouillant à 173^0 - 174^0 sous 23 mm., soit un rendement de 34 0/0. Les portions neutres et acides ne formaient qu'un faible résidu.

Analyses. — 1^o Dumas. Subst. : 0 g. 2023; $\text{N} = 14 \text{ cm}^3$ 15 à 22^o; h-f = 742 mm.; 2^o combustion. Subst. : 0 g. 2143; $\text{H}^2\text{O} = 0,1871$; $\text{CO}^2 = 0,5771$; tr. : N 0/0 = 7,90; H 0/0 = 9,70; C 0/0 = 73,45; calc. pour $\text{C}^{11}\text{H}^{17}\text{ON}$: N 0/0 = 7,82; H 0/0 = 9,49; C 0/0 = 73,74.

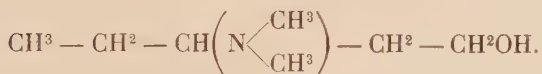
Nous n'avons pas réussi à isoler le chlorhydrate du dérivé benzoylé. Sous l'action de l'isocyanate de phényle cet amino-alcool donne un dérivé correspondant à l'addition d'une seule molécule d'isocyanate; nous sommes donc conduits à penser que c'est la phénylurée.

Phénylurée. — Quand on mélange molécule à molécule le γ -benzylamino-butanol en solution dans un peu d'éther avec de l'isocyanate de phényle également dissous dans un peu d'éther

il se produit un vif dégagement de chaleur qui porte l'éther à l'ébullition. Il faut refroidir le flacon sous un courant d'eau fraîche ; on le bouche soigneusement. Au bout d'un quart d'heure on voit apparaître de très beaux cristaux d'apparence cubique ou rhomboédrique qui fondent à 110° . On peut les faire recristalliser dans un mélange d'eau et d'alcool bouillant sans que le point de fusion soit changé.

Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0 g. 2120 ; N = 17 cm^3 à 21° ; h-f = 737 mm. 4 ; tr. : N o/o = 9,19 ; calc. pour $\text{C}^{18}\text{H}^{22}\text{O}_2\text{N}_2$: N o/o = 9,39.

§ 9. — γ -diméthylaminopentanol



La préparation de cet amino-alcool a été faite à partir des quantités suivantes :

23 g. d'éther γ -méthyl- β -diméthylaminocrotonique.

58 g. de sodium.

350 g. d'alcool absolu.

Après les traitements habituels, on obtient 8 g. 5 d'une huile basique incolore bouillant très bien à $79^{\circ}/20$ mm. Le résidu acide est très faible, il a une odeur nettement accentuée d'acide gras ; le résidu neutre est négligeable.

Analyses. — 1° Dumas. Subst. : 0 g. 2497 ; N = 23 cm^3 35 à 18° ; h-f = 743 mm. ; 2° combustion. Subst. : 0 g. 1976 ; H_2O = 0,2230 ; CO_2 = 0,4698 ; tr. : N o/o = 10,80 ; H o/o = 12,53 ; C o/o = 64,80 ; calc. pour $\text{C}^7\text{H}^{17}\text{ON}$: N o/o = 10,68 ; H o/o = 12,95 ; C o/o = 64,12.

Chlorhydrate. — Le chlorhydrate de cet amino-alcool doit être essoré dans un courant d'air sec, car il est excessivement hygroscopique. Il précipite immédiatement sous l'action d'un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution étherée de l' amino-alcool. Il cristallise en très belles

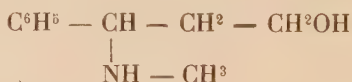
aiguilles dans un mélange d'alcool et d'éther absolus. Point de fusion peu net vers 102°-103°.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. : 0 g. 2897; NO³Ag N/10 = 20 cm³; SCNNH⁴ N/10 = 2 cm³ 6; tr. : Cl o/o = 21,35; calc. pour C⁷H¹⁷ON, HCl : Cl o/o = 21,19.

Chlorhydrate du dérivé benzoylé. — Après les résultats obtenus pour l'homologue inférieur, nous pensions avoir quelques difficultés pour préparer ce dérivé. Cependant en effectuant le mélange des corps réagissant dans le toluène, le dégagement de chaleur est considérable, le mélange porté encore pendant une vingtaine de minutes au bain-marie en flacon bouché, se sépare en deux couches. La couche inférieure colorée en jaune, se prend en masse par refroidissement. Après décantation, on broie celle-ci avec de l'éther anhydre et on essore dans un courant d'air sec. Les cristaux obtenus après des lavages prolongés avec de l'éther fondent à 117°-118° environ, par projection sur le bain de mercure. Ils sont excessivement hygroscopiques.

Dosage de chlore (Volhard). — Subst. 0 g. 2265; NO³Ag N/10 = 15 cm³; SCNNH⁴ N/10 = 6,8; tr. : Cl o/o = 12,85; calc. pour C¹⁴H²²O²NCl : Cl o/o = 13,05.

§ 10. — *γ-méthylamino-γ-phénylpropanol*



Nous ne pensions pas réussir la réduction totale de l'éther β-méthylaminocinnamique par le sodium et l'alcool, cet éther n'étant pas substitué sur le carbone en α et sa fonction azotée étant secondaire seulement. Cependant la présence du groupe phényl dans la position β apporte un élément nouveau et la réduction par le sodium et l'alcool de l'éther β-amino-cinnamique fournit, avec de très mauvais rendements, il est vrai, le γ-méthylamino-γ-phénylpropanol. Cet

amino-alcool bout à 125°-130° sous 2 mm. environ et se prend en masse dans un mélange réfrigérant. Après recristallisation dans la ligroïne il se présente sous l'aspect de petits prismes hygroscopiques fondant à 57°-58°.

Le γ -méthylamino- γ -phénylpropanol est celui des quatre isomères de l'éphédrine à fonction alcoolique primaire qui a été préparé par Firminich (1). Cet auteur indique 59°-60° pour son point de fusion.

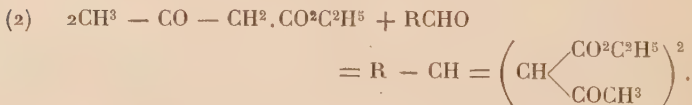
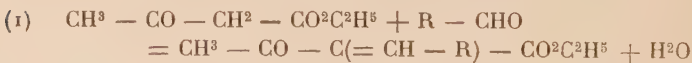
(1) FIRMINICH, *Thèse de doctorat*, Paris, 1930, p. 49.

SIXIÈME PARTIE

ACTION DES ALDÉHYDES SUR LES ÉTHERS β -CÉTONIQUES

Nous venons de voir au cours des précédents chapitres, d'une part, que les bases réagissent de plus en plus difficilement avec les éthers β -cétoniques au fur et à mesure que la chaîne de l'acidyle s'allonge; d'autre part, que cette réaction était en quelque sorte spécifique de la forme cétonique. Il était intéressant, de vérifier si ces propriétés subsistaient vis-à-vis d'un autre réactif, l'acétaldéhyde par exemple.

On sait depuis longtemps que les aldéhydes les plus diverses réagissent sur l'éther acétylacétique avec élimination d'eau en présence d'un agent de condensation (généralement la diéthylamine ou la pipéridine) pour donner, soit un éther alcoyliden- (ou aryliden)-acétylacétique, soit un éther alcoyliden- (ou aryliden)-bis acétylacétique :



Les premiers sont des huiles visqueuses difficilement distillables ⁽¹⁾. Les seconds sont des corps bien cristallisés,

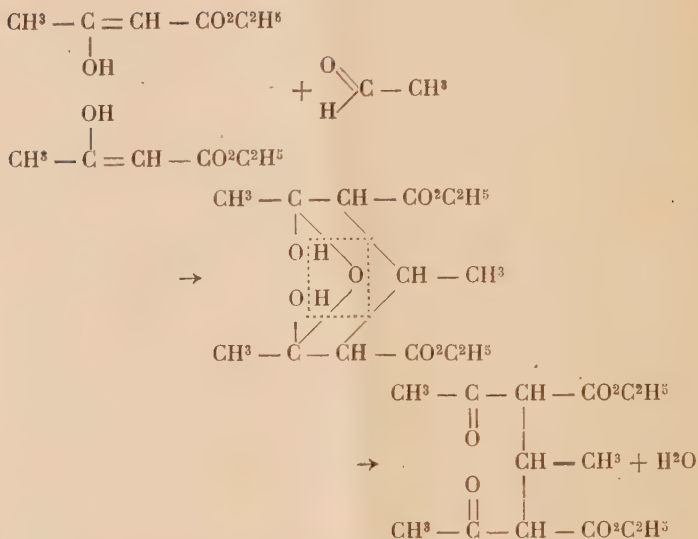
⁽¹⁾ PAULY, *Ber.*, t. XXX, p. 482 (1897); KNEVENAGEL, *Ber.*, t. XXXI, p. 375 (1898); CLAISEN et MATHEWS, *Ann. chem.*, t. CCXVIII, p. 172 (1883).

sauf celui qu'on obtient avec le formol, qui est une huile se décomposant par distillation. Nous n'avons trouvé aucune étude de cet ordre sur les homologues de l'éther acétylacétique. Nous avons essayé de combler en partie cette lacune en nous appliquant à préparer quelques éthers éthyliden-bis acidylacétiques et à déterminer les rendements de la réaction en fonction du poids moléculaire de l'éther β -cétonique mis en œuvre et de sa teneur en énol. Les résultats obtenus établissent que la condensation devient plus difficile quand le poids de l'acidyle augmente ; à partir de l'éther valérylacétique, il devient déjà impossible d'isoler un corps défini. Mais, à l'inverse de ce qui se passe avec l'ammoniac, les éthers riches en énol semblent réagir plus facilement. De plus nous devons considérer les éthers éthyliden-bis-acidylacétiques comme possédant la constitution di-cétonique, puisqu'ils ne décolorent plus une solution alcoolique de brome. Ceci, d'ailleurs, n'est pas surprenant, car on sait déjà que la substitution en α des éthers β -cétoniques repousse l'équilibre vers la forme cétone. M. Blaise⁽¹⁾, d'une part, a constaté que les dérivés monoalcoylés des éthers β -cétoniques ne donnent plus la réaction colorée du chlorure ferrique, à partir des alcoylpropionylacétates d'éthyle. K. Meyer⁽²⁾, d'autre part, ne trouve plus dans l'éther éthyl-acétylacétique que 3 o/o d'énol.

Le schéma de la réaction en question s'écrira donc :

(¹) BLAISE, *C..R.*, t. CXXXII, p. 478 (1901).

(²) K. MEYER, *Ber.*, t. XLV, p. 2854 (1912).



Il est conforme à la théorie de Michaël.

Nous nous proposons en abordant cette étude, de mettre au point une méthode tout à fait générale de préparation des cyclohexénones, afin d'étudier, en fonction du nombre et de la position des substituants, une réaction inattendue observée par M. Blaise et Mlle Montagne ⁽¹⁾ : la 1-éthyl-2-méthylcyclohexène-1-one-3, chauffée en tube scellé avec de l'acide bromhydrique, se transforme en méthyl-éthyl-benzène, l'acide bromhydrique agissant comme déshydratant.

Trois méthodes se présentaient naturellement :

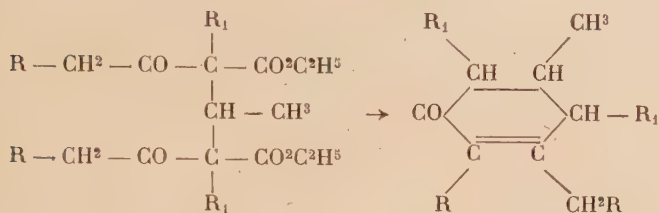
1° Alcoylation en α et α' des éthers alcoyliden-bis-acidylacétiques ;

2° Condensation des éthers acidylacétiques α -monosubstitués avec les aldéhydes ;

3° Condensation des éthers éthyliden-acidylacétiques avec les éthers acidylacétiques α -monosubstitués.

Les éthers obtenus par l'une ou l'autre de ces méthodes devaient être saponifiés et cyclisés ultérieurement :

(1) M. BLAISE et Mlle MONTAGNE, *C. R.*, t. LXXXI, p. 122 (1925).



Mais nous avons complètement échoué dans cette partie de nos recherches.

§ 1. — *Action de l'acétaldéhyde sur l'éther acétylacétique.*

1° *Avec l'éther à l'équilibre.* — Nous avons effectué cette condensation en suivant les indications de Knœvenagel (1).

On mélange 20 g. d'éther acétylacétique, et : 3 g. d'acétaldéhyde fraîchement distillée et on refroidit fortement dans un mélange de glace et de sel. On ajoute alors 0 g. 5 de diéthylamine, dissoute dans 1 cm³ d'alcool, et on garde le mélange pendant une dizaine d'heures au voisinage de — 10°. A ce moment la liqueur s'est troublée par suite d'une séparation d'eau. Il faut la garder encore pendant une vingtaine d'heures dans une glacière avant qu'elle se prenne en masse.

Il est indispensable de conserver jusqu'à la fin une température aussi basse que possible pour éviter la formation de produit résineux. Les cristaux formés sont essorés et on les fait recristalliser dans l'alcool. Ce sont des paillettes blanches fondant à 79°-80°, solubles dans l'éther, le benzène, le chloroforme, insolubles dans la ligroïne, très peu solubles dans l'alcool froid. Le rendement est de 73 o/o.

2° *Avec l'éther acétylacétique riche en forme érol.* — Nous avons effectué la même réaction avec de l'éther acétyl-

(1) KNOEVENAGEL, *Ann. chem.* t. CCXXXI, p. 104 (1894).

acétique contenant 81 o/o d'énol, la réaction se passe de la même façon et le rendement est de 75 o/o.

§ 2. — *Action de l'acétaldéhyde sur l'éther propionylacétique.*

1° *Avec l'éther à l'équilibre.* — En opérant selon la même technique sur :

14 g. d'éther propionylacétique,

2 g. 2 d'aldéhyde ordinaire fraîchement distillée, en présence de 10 gouttes de diéthylamine dissoutes dans 1 cm³ d'alcool, nous avons obtenu 6 g. 5 d'éthylidenbispropionylacétate d'éthyle sous forme de fines aiguilles fondant à 121°, insolubles dans l'eau, assez peu solubles dans l'alcool froid. Le rendement est de 43 o/o.

Analyse. — Subst. : 0,2108 ; H²O = 0,1686 ; CO² = 0,4774 ; tr. : H o/o = 8,88 ; C o/o = 61,75 ; calc. pour C¹⁶H²⁰O⁶ : H o/o = 8,28 ; C o/o = 61,14.

2° *Avec de l'éther riche en énol.* — La même réaction effectuée avec de l'éther propionylacétique titrant 94 o/o d'énol, nous a donné un rendement de 72 o/o. L'amélioration est très nette.

§ 3. — *Action de l'acétaldéhyde sur l'éther butyrylacétique.*

1° *Avec l'éther à l'équilibre.* — Toujours selon la même technique nous avons obtenu 1 g. 7 d'éther éthylidenbisbutyrylacétique, à partir de 8 g. 5 d'éther butyrylacétique ; soit un rendement infime de 9 o/o. Il faut noter que dans ce cas, même après trois jours dans la glacière, il n'y avait pas traces de cristaux dans le ballon. Ceux-ci n'ont pu être obtenus qu'en extrayant la masse à l'éther, en lavant la solution étherée avec un peu d'acide chlorhydrique très dilué et en évaporant au bain-marie la solution étherée préalablement séchée, sur le sulfate de soude anhydre. Le résidu

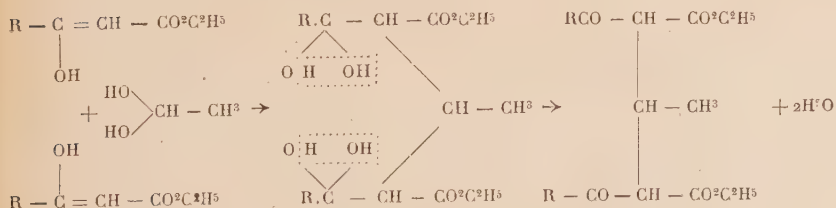
cristallise par refroidissement, mais il a une grande tendance à prendre l'état huileux. Il doit être lavé à fond avec de l'eau glacée contenant un peu d'alcool. L'éthylidenbisbutyrylacétate d'éthyle fond à 131°.

Analyse. — Subst. : 0 g. 2225 ; $H^2O = 0,1808$; $CO^2 = 0,5169$; tr. : $H\ 0/0 = 9,00$; $C\ 0/0 = 63,35$; calc. pour $C^{18}H^{30}O^6$: $H\ 0/0 = 8,77$; $C\ 0/0 = 63,15$.

2° Avec de l'éther riche en émol. — En opérant avec de l'éther butyrylacétique titrant 63,5 0/0 d'émol, le rendement ne s'est pas amélioré d'une façon sensible, nous avons trouvé 10 0/0.

3° Avec de l'éther riche en émol et une solution aqueuse d'acétaldéhyde. — Nous avons répété un troisième essai en opérant cette fois avec une solution aqueuse à 50 0/0 d'acétaldéhyde et de l'éther butyrylacétique titrant 60,5 0/0 d'émol. Dans les mêmes conditions que pour les termes précédents il y a une prise en masse partielle au bout de 24 heures, après 48 heures la prise en masse est presque complète, mais le produit formé garde un aspect visqueux. Nous l'avons repris par l'éther, la solution étherée a été lavée avec un peu d'acide chlorhydrique dilué, séchée sur le sulfate de soude et évaporée en bain-marie. Le résidu cristallise par refroidissement en paillettes blanches qu'on essore et qu'on lave avec de la ligroïne. Le rendement s'est élevé cette fois à 41 0/0.

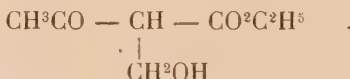
Ce dernier résultat semblerait indiquer que l'aldéhyde réagit mieux sous la forme hydratée. L'équation de la réaction serait donc :



§ 4. — *Action de l'acétaldéhyde sur l'éther
valérylacétique.*

Avec ce dernier terme nous n'avons pas réussi à obtenir de produits cristallisés, de quelque manière qu'on s'y prenne. Les huiles visqueuses auxquelles aboutissait la réaction étaient absolument indistillables.

Remarque. — Au cours de ces dernières études nous avons aussi préparé quelques éthers acoylidenacétylacétiques pour les raisons exposées page 104. Il convient de faire une remarque à leur sujet. L'éther éthyliden-acétylacétique s'hydrogène par la méthode catalytique avec une extrême facilité, cela pourrait dans certains cas particuliers, fournir une méthode de préparation des dérivés monoalcoylés absolument exempts de dérivés dialcoylés et pouvant s'étendre selon toute vraisemblance à la série malonique. L'éther méthylen-acétylacétique est au contraire absolument rebelle à l'hydrogénation catalytique. Etant donné qu'il est indistillable et qu'on ne recueille jamais qu'un produit brut d'évaporation d'une solution éthérée, il se pourrait qu'on se soit trompé sur sa constitution et qu'en réalité, on ait affaire à un simple produit d'addition qui aurait pour formule :



CONCLUSIONS

Les résultats des recherches que nous venons d'exposer peuvent se résumer dans les propositions suivantes :

1° La mobilité de l'atome d'hydrogène méthylénique, ainsi que l'aptitude réactionnelle des éthers acidylacétiques diminuent lorsqu'on s'élève dans la série des homologues. Déjà l'éther valérylacétique ne peut être enrichi, par la méthode de « distillation lente » décrite p. 18, au delà de 34 o/o et il ne présente plus, vis-à-vis de réactions étudiées dans ce travail (action des bases organiques et des aldéhydes), les caractères d'un éther β -cétonique. Ces résultats pouvaient être prévus, dans une certaine mesure. En effet, Bouveault et Bongert (¹) avaient déjà constaté que la formation du sel de cuivre des éthers acidylacétiques devenait plus difficile quand le poids moléculaire de l'acidyle augmente et admettaient une diminution de la négativité de l'atome d'hydrogène méthylénique. De plus, MM. Blaise et Cornillot (²) remarquèrent que l'alcoylation de l'éther valérylacétique ne se réalise pas sans difficultés par suite d'une diminution de l'acidité de l'atome d'hydrogène méthylénique ; celle-ci étant devenue plus faible que l'acidité de l'oxhydrile alcoolique, l'opération doit être effectuée au sein du toluène au moyen de potassium pulvérulent ;

2° L'ammoniac et les bases organiques entrent plus facilement en réaction avec les formes cétoniques qu'avec les formes énoliques des éthers β -cétoniques. L'inverse a lieu pour

(¹) BOUVEAULT et BONGERT, *Bull.* (3), t. XXVII, p. 1092 (1902).

(²) BLAISE et CORNILLOT, *C. R.*, t. CLXXVIII, p. 1188 (1924).

l'acétaldéhyde. Ces propriétés semblent confirmer la théorie d'addition, fondée par Michaël en 1888, relative au mode réactionnel de l'éther acétylacétique;

3° Le passage des β -amino-éthers- $\alpha\beta$ -éthyléniques (obtenus par l'action des bases sur les éthers β -cétoniques) aux β -amino-éthers saturés, par hydrogénation catalytique de la double liaison n'est possible que lorsque la fonction azotée est au moins secondaire;

4° La réduction par l'amalgame d'aluminium des acétylhydrazones des éthers β -cétoniques, fournit directement les β -amino-éthers à fonction amine primaire;

5° La méthode de Skita pour la N-alcoylation des amines par hydrogénation catalytique d'un mélange d'amine et d'aldéhyde s'applique très bien à la monoalcoylation des β -amino-éthers; elle présente moins d'intérêt pour leur dialcoylation par suite d'une réaction incomplète;

6° La réduction pour le sodium et l'alcool des β -amino-éthers saturés ou éthyléniques, permet de réaliser finalement le passage des éthers acétylacétiques aux γ -aminoalcools, à fonction alcoolique primaire. Cette réduction ultime est soumise à certaines restrictions qui vérifient les expériences de Gault sur la réduction des éthers β -amino-propioniques et qui mettent en évidence la liaison assez fragile de la fonction aminée avec le reste de la molécule; la stabilité de cette fonction augmente d'une part avec le degré de substitution à l'azote, d'autre part, avec le degré de substitution du carbone en α sur la chaîne carbonée.

Au cours de ces recherches nous avons préparé les composés suivants que nous n'avons pas trouvé décrits dans la littérature :

1. L'éther β -diméthylaminoacrylique.
2. L'éther β -benzylaminoacrylique.
3. L'éther β -diméthylamino- α -méthylacrylique.
4. L'éther β -amino- α -phénylacrylique.
5. L'éther β -méthylamino- α -phénylacrylique.

6. L'éther β -diméthylamino- α -phénylacrylique.
7. L'éther β -benzylamino- α -phénylacrylique.
8. L'éther β -diméthylaminocrotonique.
9. L'éther β -dibenzylaminocrotonique.
10. L'éther γ -méthyl- β -aminocrotonique.
11. L'éther γ -méthyl- β -diméthylaminocrotonique.
12. L'éther γ -éthyl- β -aminocrotonique.
13. Le chloroplatinate de l'éther β -amino- α -méthylpropionique.
14. Le chlorhydrate de l'acide β -amino- α -méthylpropionique.
15. Le picrate de l'éther β -aminobutyrique.
16. Le chloroplatinate de l'éther β -aminobutyrique.
17. L'oxalate de l'éther β -aminobutyrique.
18. La phénylurée de l'éther β -aminobutyrique.
19. L'éther β -amino-n. valérique.
20. Son chloroplatinate.
21. La 3-propylpyrazolone.
22. L'éther β -aminocaproïque.
23. Son chloroplatinate.
24. Son oxalate.
25. L'éther β -aminocaprylique.
26. Son chloroplatinate.
27. Sa phénylurée.
28. L'éther β -diméthylamino- α -phénylpropionique.
29. Son chlorhydrate.
30. L'éther β -diméthylaminobutyrique.
31. Son chloroplatinate.
32. Le chlorhydrate de l'acide diméthylaminobutyrique.
33. L'éther β -diéthylaminobutyrique.
34. Son chloroplatinate.
35. Le chlorhydrate de l'acide diéthylaminobutyrique.
36. L'éther benzylaminobutyrique.
37. Son chlorhydrate.
38. Son chloroplatinate.

39. L'acide β -benzylaminobutyrique.
40. L'éther β -dibenzylaminobutyrique.
41. Son chloroplatinate.
42. L'éther β -diméthylamino-n-valérique.
43. Son chloroplatinate.
44. L'acide β -diméthylamino-n-valérique.
45. Son chlorhydrate.
46. L'éther β -éthylaminobutyrique.
47. Son chlorhydrate.
48. Son dérivé acétylé.
49. L'acide β -éthylaminobutyrique.
50. L'éther β -éthylaminocaproïque.
51. Son chlorhydrate.
52. L'éther β -éthylaminocaprylique.
53. Son chlorhydrate.
54. L'éther β -éthylbutylaminobutyrique.
55. Son chloroplatinate.
56. Le γ -benzylaminopropanol.
57. Son chlorhydrate.
58. Son chlorhydrate de dérivé benzoylé.
59. Sa phénylurée-phényluréthane.
60. Le γ -benzylamino- β -méthylpropanol.
61. Son chlorhydrate.
62. Son chlorhydrate de dérivé benzoylé.
63. Sa phénylurée-phényluréthane.
64. Le γ -diméthylamino- β -méthylpropanol.
65. Son chlorhydrate de dérivé benzoylé.
66. Le γ -méthylamino- β -phénylpropanol.
67. Son chlorhydrate.
68. Son chlorhydrate de dérivé benzoylé.
69. Sa phénylurée-phényluréthane.
70. Le γ -diméthylamino- α -phénylpropanol.
71. Son chlorhydrate de dérivé benzoylé.
72. Le γ -benzylamino- β -phénylpropanol.
73. Son chlorhydrate.

- 74. Sa phénylurée.
 - 75. L'acide β -benzylamino- α -phénylpropionique.
 - 76. Le γ -diméthylaminobutanol.
 - 77. Son chlorhydrate de dérivé benzoylé.
 - 78. Le γ -benzylaminobutanol.
 - 79. Sa phénylurée.
 - 80. Le γ -diméthylaminopentanol.
 - 81. Son chlorhydrate.
 - 82. Son chlorhydrate de dérivé benzoylé.
 - 83. L'éther éthyliden-bis-propionylacétique.
 - 84. L'éther éthyliden-bis-butyrylacétique.
-

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

**Etude aux rayons X des composés organiques
à longue chaîne.**

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 15 avril 1932.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

